

Экспериментальные модели патологии хрящевой ткани

Д. С. Носивец*

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днипро

Ключевые слова:

имитация
пациента,
остеоартроз.

Запорожский
медицинский
журнал. – 2019. –
Т. 21, № 4(115). –
С. 554–560

DOI:
10.14739/2310-1210.
2019.4.173362

*E-mail:
dsnosivets@ukr.net

На основании аналитического обзора данных специализированной литературы предпринята попытка обзора и систематизации способов формирования остеоартроза путем экспериментального моделирования патологии хрящевой ткани.

Остеоартроз – дегенеративно-дистрофическое заболевание синовиальных суставов человека и животных. У человека остеоартроз является распространенной и инвалидизирующей патологией опорно-двигательного аппарата, которая приводит к выраженному нарушению качества жизни и социальной дезадаптации. Современная концепция развития этой патологии характеризует заболевание как полиэтиологичное, на возникновение и развитие которого влияют как факторы внешней среды, так и особенности организма. Распространенность и последствия остеоартроза обусловили массовую заинтересованность этим заболеванием широкого круга специалистов различного профиля, исследования которых направлены на решение вопросов, связанных с оптимизацией лечебной тактики и повышением эффективности и безопасности, в том числе и медикаментозного лечения. Для изучения эффективности и безопасности лекарственных веществ, средств и препаратов, применяемых для лечения остеоартроза, широко используют экспериментальное моделирование на животных. Создание экспериментальной модели призвано воспроизвести патологический процесс, который по своим этиологическим и/или патогенетическим признакам идентичен заболеванию у человека. Рассмотрены основные разновидности экспериментальных моделей патологии хрящевой ткани, охарактеризованы различные виды экспериментальных животных, описаны некоторые экспериментальные модели, предпринята попытка систематизации и классификации экспериментальных моделей, описаны предпосылки для выбора рациональной модели. На основании аналитического изучения данных научной литературы установлено, что при выборе экспериментальной модели необходимо учитывать, какой тип остеоартроза нужно получить: первичный (остеоартроз, имеющий эндогенное – метаболическое нарушение) или вторичный (посттравматический). Кроме того, на выбор экспериментальной модели патологии хрящевой ткани влияет вид, возраст и физиологическое состояние животного, которое используется в эксперименте, что отражается на глубине и качестве воспроизводимости остеоартроза. Статья направлена на систематизацию существующих экспериментальных моделей патологии хрящевой ткани, а также на помощь в выборе оптимальной модели и вида экспериментального животного для воссоздания наиболее полной патологической картины при остеоартрозе.

Ключові слова:

експериментальна
модель,
остеоартроз.

Запорізький
медицинський
журнал. – 2019. –
Т. 21, № 4(115). –
С. 554–560

Експериментальні моделі патології хрящової тканини

Д. С. Носивець

На підставі аналітичного огляду даних фахової літератури зробили спробу огляду, систематизації способів формування остеоартрозу шляхом експериментального моделювання патології хрящової тканини.

Остеоартроз – дегенеративно-дистрофічне захворювання синовіальних суглобів людини та тварин. У людини остеоартроз є поширеною та інвалідизуючою патологією опорно-рухового апарату, що призводить до вираженого порушення якості життя та соціальної дезадаптації. Сучасна концепція розвитку цієї патології характеризує захворювання як поліетіологічне, на виникнення, розвиток якого впливають як фактори довкілля, так і особливості організму. Поширеність і наслідки остеоартрозу зумовили масову зацікавленість цим захворюванням широкого кола фахівців різного профілю, дослідження яких спрямовані на розв'язання питань, що пов'язані з оптимізацією лікувальної тактики та підвищення ефективності та безпеки, зокрема й медикаментозного лікування. Для вивчення ефективності й безпеки лікарських речовин, засобів і препаратів, які застосовують для лікування остеоартрозу, використовують експериментальне моделювання на тваринах. Створення експериментальної моделі покликане відтворити патологічний процес, який етіологічними та/або патогенетичними ознаками ідентичний захворюванню у людини. Розглянули основні різновиди експериментальних моделей патології хрящової тканини, схарактеризували різні види експериментальних тварин, описали деякі експериментальні моделі, зробили спробу систематизації та класифікації експериментальних моделей, описали передумови для вибору раціональної моделі. На підставі аналітичного вивчення даних фахової літератури встановили: обираючи експериментальну модель, необхідно враховувати, який тип остеоартрозу треба отримати: первинний (остеоартроз, що має ендегенне – метаболічне порушення) або вторинний (посттравматичний). Крім того, на вибір експериментальної моделі патології хрящової тканини впливає вид, вік і фізіологічний стан тварини, яку взято для експерименту, що відбивається на глибині та якості відтвореності остеоартрозу. Стаття спрямована на систематизацію наявних експериментальних моделей патології хрящової тканини, а також на допомогу у виборі оптимальної моделі та виду експериментальної тварини для відтворення якнайповнішої патологічної картини остеоартрозу.

Key words:

patient simulation,
osteoarthritis.

Zaporozhye
medical journal
2019; 21 (4), 554–560

Experimental models of cartilage tissue pathology

D. S. Nosivets

The author of the article, based on an analytical review of literature data, attempted to summarize and systematize the methods of osteoarthritis formation through experimental modeling of cartilage tissue pathology.

Osteoarthritis is a degenerative-dystrophic disease of the synovial joints in humans and animals. In humans, osteoarthritis is a common and disabling pathology of the musculoskeletal system, which leads to a serious violation of the quality of life and social

maladjustment. The modern concept of this pathology development characterizes this disease as a polyetiological, the appearance and development of which is influenced by both environmental factors and characteristics of an organism. The prevalence and consequences of osteoarthritis have raised a widespread interest in this disease among a wide range of specialists in various fields, whose studies in their entirety are aimed at resolving issues related to optimizing treatment tactics and improving efficiency and safety, including medical treatment. To study the efficacy and safety of medicinal substances, agents and drugs used to treat osteoarthritis, animal experimental models are widely used. The development of an experimental model is intended to reproduce the pathological process, which is identical to the disease in humans by its etiological and/or pathogenetic features. The article discusses the main types of experimental models of cartilage tissue pathology, describes various types of experimental animals and some experimental models, attempts to systematize and classify experimental models, characterises the reasons for choosing a rational model. Based on an analytical study of the literature data, the author of the article found that when choosing an experimental model, it is necessary to consider which type of osteoarthritis is to be obtained: primary (osteoarthritis, having endogenous – metabolic disturbance) or secondary (post-traumatic). In addition, the choice of the experimental model of the cartilage tissue pathology is influenced by the type, age and physiological condition of the animal used in the experiment, which affects the depth and quality of osteoarthritis reproducibility. In general, the content of the article does not claim to be complete and aims to systematize the existing experimental models of cartilage pathology, as well as to help in choosing the most optimal model and type of experimental animal to recreate the pathological process in osteoarthritis purely.

Остеоартроз (ОА) – дегенеративно-дистрофическое заболевание синовиальных суставов человека и животных. У человека ОА является распространенной и инвалидизирующей патологией опорно-двигательного аппарата, которая приводит к выраженному нарушению качества жизни и социальной дезадаптации [1]. Современная концепция развития данной патологии характеризует это заболевание как полиэтиологическое, на возникновение и развитие которого влияют как факторы внешней среды, так и особенности организма, но принципиально, в зависимости от этиологического фактора, ОА подразделяют на первичный (идиопатический) и вторичный (обусловленный травмой или сопутствующим заболеванием) [1,2]. Распространенность и последствия ОА обусловили массовую заинтересованность этим заболеванием широкого круга специалистов различного профиля, исследования которых направлены на решение вопросов, связанных с оптимизацией лечебной тактики и повышением эффективности и безопасности в том числе и медикаментозного лечения.

Для изучения эффективности и безопасности лекарственных веществ, средств и препаратов, применяемых для лечения ОА, широко используется экспериментальное моделирование на животных [1–6]. Создание экспериментальной модели призвано воспроизвести патологический процесс, который этиологическим и/или патогенетическим признакам идентичен заболеванию у человека. Однако зачастую при создании экспериментальной модели практически невозможно воспроизвести всю многогранность патологического процесса, и чем сложнее заболевание, тем с большими трудностями сталкивается исследователь. Еще одна проблема при выборе методики моделирования связана с наличием огромного количества экспериментальных моделей патологии хрящевой ткани. В связи с этим перед исследователем возникает закономерный вопрос о выборе оптимальной экспериментальной модели, которая будет максимально соответствовать цели и задачам исследования [1–3].

Существует большое количество методик моделирования дегенеративно-дистрофического процесса в суставном хряще и, к сожалению, универсальной модели, которая позволяет учесть всю многогранность и сложность патологического процесса в суставе при ОА, нет [2,4–6]. Изобилие методик экспериментального моделирования свидетельствует о постоянном поиске

наиболее универсальной и эффективной с точки зрения исследователя. Каждая экспериментальная модель позволяет воспроизвести отдельные компоненты этиопатогенеза ОА, что усложняет выбор оптимальной методики и создает определенные трудности на этапе планирования исследования [1–6].

Цель работы

По данным специализированной литературы изучить и проанализировать экспериментальные модели патологии хрящевой ткани для систематизации применяемых методик.

Материалы и методы исследования

На основании аналитического изучения данных отечественной и зарубежной специализированной литературы выполнена систематизация экспериментальных моделей патологии хрящевой ткани.

Результаты

Дегенеративно-дистрофический процесс в синовиальном суставе воспроизводится различными способами [7–11]. Индукция патологического процесса [12–16] достигается введением в полость сустава [17–21] химических веществ [22–27], воздействием на гиалиновый хрящ физических факторов [28], применением хирургических методик – нанесением механической травмы на костно-хрящевые структуры сустава [29–33], дестабилизацией сустава путем частичной или полной резекции связочного аппарата сустава [34–38] или удаления структур, обеспечивающих конгруэнтность сустава [39–43]. Также широко используют модели спонтанного ОА (генетически модифицированные трансгенные мыши, у которых наступает преждевременная дегенерация хряща вследствие генетической предрасположенности, возраста, дисплазии) (табл. 1) [44–48].

Для экспериментального моделирования используют крыс, мышей, морских свинок, кроликов, цыплят, собак, овец, приматов [49–53]. Выбор животного при создании экспериментальной модели основывается на особенностях применяемой методики, целесообразности воссоздания всего дегенеративно-дистрофического процесса или только каких-то его этапов, сопутству-

Таблица 1. Экспериментальные модели спонтанного остеоартроза у животных

Животные	Индуктирующий фактор / агент	Источник
Морские свинки	Возраст / избыточная масса тела	A. M. Bendele et al., 1989
Черные мыши C57	Генетическая предрасположенность	T. Okabe, 1989; R. Stabescy et al., 1993; A. Takahama, 1990; P. M. van der Kraan et al., 1990
Мыши STR/ORT, STR/INS	Генетическая предрасположенность	E. P. Das-Gupta et al., 1993; J. Dunham et al., 1989 и 1990
Мыши	Мутация коллагена II Мутация коллагена IX	S. Garofalo et al., 1991 K. Nakata et al., 1993
Собаки	Дисплазия тазобедренного сустава	G. Smale et al., 1995
Приматы	Генетическая предрасположенность	C. J. Alexander, 1994; C. S. Carlson et al., 1994; M. Chateauvert J. et al., 1990

Таблица 2. Экспериментальные модели патологии хрящевой ткани у животных путем введения химических веществ

Животные	Индуктирующий фактор / агент	Источник
Цыплята	Иодоацетат, в/с*	D. A. Kalbhen, 1987
Кролики	Папаин, в/с	G. Marcelon et al., 1976; Y. Coulais et al., 1983; Y. Coulais et al., 1984 Y. Kitoh et al., 1992
Кролики	Гипертонический раствор NaCl Витамин А, в/с Коллагеназа, в/с	V. Vasilev et al. 1992 M. Boni et al., 1977 T. Kikuchi et al., 1998
Морские свинки	Папаин, в/с	H. Tanaka et al., 1992 T. Moriizumi et al., 1986 S. Kopp et al., 1983
Собаки	Химопапаин, в/с Преднизолон, в/с	H. R. Leipold et al., 1989 B. И. Тарасенко, 1989
Мыши	Папаин, в/с Коллагеназа, в/с ТФР-Р, в/с	P. M. van der Kraan et al., 1989; P. M. van der Kraan et al., 1989 W. B. van den Berg, 1995
Крысы	Дексаметазон, в/м Дексаметазон, в/с Гидрокортизона ацетат, в/с Моноидуксусная кислота, в/с Витамин А, в/с Раствор этанола, в/с	И. А. Зупанец с соавт., 1999, 2011 M. Anfeld, R. Raiss, 1984 B. A. Вишневикий, С. В. Малышкина, 2004 R. G. Gray, N. L. Gottlieb, 1983 N. Schuelert, J. McDougall, 2009 K. Kobayashi et al., 2003 R. Combe et al., 2004 C. Guingamp et al., 1997 Y. Kimura, 1994 Б. П. Введенский с соавт., 2011

в/с: внутрисуставно; в/м: внутримышечно.

ющей патологии и возможностей исследователя. Так как наиболее частая локализация ОА у человека – коленный и тазобедренные суставы (А. А. Корж и соавт., 1997), именно они являются предметом внимания исследователей при экспериментальном моделировании дегенеративно-дистрофического процесса.

Для систематизации существующих методик создания патологии хрящевой ткани целесообразно использовать классификацию, которая различает экспериментальные модели по способу воздействия на хрящевую ткань. Так, среди экспериментальных моделей выделяют формируемые путем введения в сустав химических веществ (табл. 2) [54], путем воздей-

ствия физическими факторами, а также хирургические экспериментальные модели (табл. 3). Первичный (идиопатический) ОА моделируется при использовании химических и физических факторов, а вторичный (в частности, посттравматический) ОА формируется при использовании хирургических методик.

При формировании экспериментальной модели у крыс путем введения внутрисуставно химических веществ наиболее часто используются стероидные препараты (R. G. Gray, N. L. Gottlieb, 1983), гидрокортизона ацетат (500 мг/кг массы животного, ежедневно в течение 7 дней), дексаметазон (10 мг/кг массы в течение 3 недель по 1 инъекции в неделю) (M. Anfeld, R. Raiss, 1984), моноидуксусная кислота (из расчета 3 мг на 50 мкл стерильного физиологического раствора) (C. Guingamp et al., 1997) [54]; у морских свинок используется 1 % раствор папаина 0,1 мл (T. Moriizumi, N. Ymashita, J. Okada, S. Inone, Glim., 1986); у кроликов формирование модели возможно путем введения витамина А (M. Boni et al., 1977).

Из физических факторов описано воздействие на суставную хрящ парожидкостной струи азота (А. с. № 951368). Данный способ моделирования представлен на примере тазобедренного сустава. У животного рассекают капсулу, вскрывают сустав и обнажают переднюю поверхность головки бедренной кости. На эту часть головки направляют парожидкостную струю азота из аппарата «Х-34» с расстояния 2 см при давлении 0,4 атм. Время воздействия – 8 с. Выраженные дистрофические изменения в суставе прослеживаются непосредственно после воздействия и манифестируют в течение 30 дней, характеризуются однотипностью морфологических изменений во времени, что облегчает стандартизацию оценки препаратов [28,45].

Механические и травматические способы моделирования патологии хрящевой ткани приводят к нарушению нормальной анатомической целостности и структуры суставного хряща и/или стабильности сустава (создание условий дисконгруэнтности, дисплазии и разбалансированности подсистем сустава), что достигается путем компрессии сустава, иммобилизации коленного сустава (Е. Я. Панков и соавт., 1988), прямой травмы (дырчатый дефект, проникающий из массива в субхондральную кость) (И. А. Зупанец и соавт., 1989), удаления структурных компонентов, обеспечивающих конгруэнтность сустава, например, части мениска (R. W. Moskowitz, et al., 1973), скарификация участка суставного хряща по заранее заготовленному шаблону.

Имеются и модели, которые могут быть воспроизведены только на коленном суставе:

– рассечение передней крестовидной связки (модель Pond-Nuki) (M. J. Pond, G. Nuki, 1973). Животные – собаки. После осуществления латерального доступа к коленному суставу и рассечения его капсулы коленную чашку смещают медиально. Далее для лучшей визуализации передней крестовидной связки конечность сгибают и после обнаружения связки пересекают скальпелем или ножницами. На капсулу сустава накладывают несколько узловатых швов из синтетического материала.

– удаление части мениска, рассечение передней крестовидной связки (E. R. Schwartz, 1987). Животные – морские свинки, кролики, собаки. Техника операции такая же, только кроме рассечения связки проводят ча-

стичную эктомию латерального мениска, для создания большей дисконгруэнтности и подвижности суставных поверхностей.

– дислокация надколенника к латеральному мыщелку бедренной кости с последующей (21 сут.) репозицией (Е. Я. Панков и соавт., 1988). Животные – крысы.

Таким образом, существует большое разнообразие вариантов формирования экспериментальной патологии хрящевой ткани. Данные экспериментальные модели призваны обеспечивать максимальное соответствие экспериментальной модели патологическому процессу и, в связи с тем, что остеоартроз является полиэтиологическим заболеванием, выбор модели должен быть основан на задачах экспериментального исследования. Необходимо стремиться к наиболее близкому соответствию особенностей патологического процесса к характеру формируемой экспериментальной модели.

Выводы

1. Существует большое разнообразие экспериментальных моделей для формирования патологии хрящевой ткани, которые отражают полиэтиологичность и многогранность такого дегенеративно-дистрофического заболевания, как остеоартроз.

2. При выборе экспериментальной модели необходимо учитывать, какой тип остеоартроза нужно получить: первичный (остеоартроз, имеющий эндогенное – метаболическое нарушение) или вторичный (посттравматический). Кроме того, имеет значение вид, возраст и физиологическое состояние животного, что отражается на глубине и качестве воспроизводимости остеоартроза.

Перспективы дальнейших исследований. Дальнейшие исследования будут направлены на воспроизведении экспериментальной модели остеоартроза на фоне коморбидной патологии.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 24.10.2018

Після доопрацювання / Revised: 05.11.2018

Прийнято до друку / Accepted: 23.11.2018

Сведения об авторе:

Носивец Д. С., канд. мед. наук, ассистент каф. фармакологии и клинической фармакологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро. ORCID ID: 0000-0001-9954-6027

Відомості про автора:

Носивець Д. С., канд. мед. наук, асистент каф. фармакології та клінічної фармакології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Information about author:

Nosivets D. S., MD, PhD, Assistant, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine.

Таблица 3. Экспериментальные модели патологии хрящевой ткани у животных путем хирургических методик

Животные	Индукцирующий фактор / агент	Источник
Собаки	Пересечение передней крестообразной связки (унилатерально)	J. L. Marshall et al., 1971; K. D. Brandt, 1994
	Пересечение передней крестообразной связки (билатерально) артроскопически	K. W. Marshall, A. D. Chan, 1996
	Иммобилизация	D. S. Howell et al., 1992; A. Ratcliffe et al., 1994; M. Palmoski, K. D. Brandt, 1981
	Денервация с последующим пересечением передней крестообразной связки	J. A. Vilenky et al., 1994
Кролики	Односторонняя вальгизирующая остеотомия большеберцовой кости	R. G. Johnson, A. R. Poole, 1988
	Контузия коленной чашечки	T. R. J. Oegema, et al., 1993; B. Mazieres et al., 1990
	Пересечение передней крестообразной связки	S. B. Christensen, 1983; E. Vignon et al., 1991; D. L. Batiste et al., 2002
	Иммобилизация	A. Langenskiold et al., 1979; T. Videman, 1982
	Менискэктомия	A. G. Fam et al., 1995; R. W. Moskowitz, V. M. Goldberg, 1987; P. Moskowitz et al., 1973
Овцы	Комбинированное повреждение (латеральная менискэктомия, резекция малоберцовой и сесамовидной связок)	C. Colombo et al., 1983
	Менискэктомия	P. Ghosh et al., 1993
Морские свинки	Менискэктомия	A. M. Bendele, 1987; P. Pastoureaux et al., 1999
	Миозектомия	C. L. Arsever, G. G. Bole, 1986; M. W. Layton et al., 1987; D. K. Dedrick et al., 1991
	Двусторонняя резекция яичников	G. Dai et al., 2006
Крысы	Пересечение передней крестообразной связки	Y. H. Jean et al., 2007; T. Hayami et al., 2004 и 2006
	Повреждение мениска	M. J. Janusz et al., 2002; T. Hayami et al., 2006
Мыши	Формирование нестабильности коленного сустава	S. Kamekura et al., 2005; H. Ma et al., 2007

Список литературы

- [1] Носивец Д. С. Фармакологія хондропротекторів (огляд фармацевтичного ринку України). *Вісник проблем біології та медицини*. 2013. Вип. 4(1). С. 57–63.
- [2] Мамчур В. И., Носивец Д. С. Фармакологические свойства и клиническая эффективность препарата Алфлутоп при лечении патологии опорно-двигательного аппарата. *Травма*. 2018. Т. 19. №1. С. 6–12. doi: 10.22141/1608-1706.1.19.2018.126660
- [3] Макушин В. Д., Степанов М. А., Ступина Т. А. Экспериментальное моделирование остеоартроза коленного сустава у собак. *Биомедицина*. 2012. №3. С. 108–115.
- [4] Давыдов В. Б. Методы экспериментального моделирования остеоартрозов у мелких экспериментальных животных. URL: <http://www.vethospital.ru/archives/43>
- [5] Рациональная фармакотерапия болевого синдрома различного генеза комбинированными нестероидными противовоспалительными средствами: монография / В. И. Мамчур, Д. С. Носивец, С. В. Налетов и др. Киев: Випол, 2017. 78 с.
- [6] Опрышко В. И., Носивец Д. С. Системный обзор международных исследований по применению Алфлутопа в комплексной фармакотерапии болевого синдрома в области спины. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2018. №1(95). С. 64–69. doi: 10.22141/2224-0713.1.95.2018.127415
- [7] Патент. 79206 Україна, МПК8 G 09 В 23/28. Спосіб моделювання остеоартрозу з синовієм / В. М. Коваленко, О. П. Вікторов, М. О. Корж, та ін.; заявник і патентовласник Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска АМН України. №200510418; заявл. 4.11.2005; опубл. 25.05.2007, бюл. №7.
- [8] A novel synthesized sulfonamido-based gallate-jetztc blocks cartilage degradation on rabbit model of osteoarthritis: an in vitro and in vivo

- study / Lu Z., Q. Liu, L. Liu, et al. *Cell Physiol Biochem*. 2018. Vol. 49. Issue 6. P. 2304–2319. doi: 10.1159/000493832
- [9] Chang A., Tang S. Y. Determination of the depth- and time- dependent mechanical behavior of mouse articular cartilage using cyclic reference point indentation. *Cartilage*. 2018. Vol. 18. P. 1947603518786554. doi: 10.1177/1947603518786554
- [10] Selection and investigation of a primate model of spontaneous degenerative knee osteoarthritis, the cynomolgus monkey (macaca fascicularis) / G. Liu, L. Zhang, X. Zhou, et al. *Med Sci Monit*. 2018. Vol. 24. P. 4516–4527. doi: 10.12659/MSM.908913
- [11] Kimura Y. Morphological changes in the knee joint of rat by intra-articular injection of vitamin. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi*. 1994. Vol. 68. P. 572–584.
- [12] Вишневикий В. А., Малышкина С. В. Моделирование артроза путем введения дексаметазона в коленный сустав крысы. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2004. №4. С. 76–80.
- [13] Salmon Calcitonin Attenuates Degenerative Changes in Cartilage and Subchondral Bone in Lumbar Facet Joint in an Experimental Rat Model / Y. Gou, F. Tian, Q. Kong, et al. *Med Sci Monit*. 2018. Vol. 24. P. 2849–2857. doi: 10.12659/MSM.910012
- [14] A new class of potent matrix metalloproteinase 13 inhibitors for potential treatment of osteoarthritis: Evidence of histologic and clinical efficacy without musculoskeletal toxicity in rat models / V. M. Baragi, G. Becher, A. M. Bendele et al. *Arthritis Rheum.*, 2009. Vol. 60. Issue 7. P. 2008–2018. doi: 10.1002/art.24629
- [15] Induction of osteoarthritis by injecting monosodium iodoacetate into the patellofemoral joint of an experimental rat model / I. Takahashi, T. Matsuzaki, et al. *PLoS One*. 2018. Vol. 13. Issue 4. P. e0196625. doi: 10.1371/journal.pone.0196625
- [16] Pharmacological modulation of movement-evoked pain in a rat model of osteoarthritis / P. Chandran, M. Pai, E. Blomme et al. *Eur. J. Pharmacol*. 2009. Vol. 613. Issue 1–3. P. 39–45. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.04.009
- [17] Schuelert N., McDougall J. Grading of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis reveals a concentration-dependent sensitization of nociceptors in the knee joint of the rat. *Neurosci. Lett*. 2009. Vol. 465. Issue 2. P. 184–188. doi: 10.1016/j.neulet.2009.08.063
- [18] Calcineurin modulates the catabolic and anabolic activity of chondrocytes and participates in the progression of experimental osteoarthritis / S. A. Yoo, B. H. Park, H. J. Yoon, et al. *Arth. Rheum*. 2007. Vol. 56. Issue 7. P. 2299–2311. <https://doi.org/10.1002/art.22731>
- [19] Cartilage damage pattern in relation to subchondral plate thickness in a collagenase-induced model of osteoarthritis / S. M. Botter, G. J. van Osch, J. H. Waarsing et al. *Osteoarth. Cartil*. 2008. Vol. 16. Issue 4. P. 506–514. doi: 10.1016/j.joca.2007.08.005
- [20] Kikuchi T., Sakuta T., Yamaguchi T. Intra-articular injection of collagenase induces experimental osteoarthritis in mature rabbits. *Osteoarth. Cartil*. 1998. Vol. 6. Issue 3. P. 177–186. doi: 10.1053/joca.1998.0110
- [21] Bian Y., Zhang M., Wang K. Taurine protects against knee osteoarthritis development in experimental rat models. *Knee*. 2018. Vol. 25. Issue 3. P. 374–380. doi: 10.1016/j.knee.2018.03.004
- [22] Development and characterization of various osteoarthritis models for tissue engineering / J. E. Kim, D. H. Song, S. H. Kim, et al. *PLoS One*. 2018. Vol. 13. Issue 3. P. e0194288. doi: 10.1371/journal.pone.0194288
- [23] The selective cathepsin K inhibitor MIV-711 attenuates joint pathology in experimental animal models of osteoarthritis / E. Lindström, B. Rizoska, K. Tunblad, et al. *J Transl Med*. 2018. Vol. 16. Issue 1. P. 56. doi: 10.1186/s12967-018-1425-7
- [24] Local intraarticular injection of vascular endothelial growth factor accelerates articular cartilage degeneration in rat osteoarthritis model / S. Deng, J. L. Zhou, H. Peng, et al. *Mol Med Rep*. 2018. Vol. 17. Issue 5. P. 6311–6318. doi: 10.3892/mmr.2018.8652
- [25] Spinacia oleracea extract attenuates disease progression and sub-chondral bone changes in monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats / D. Choudhary, P. Kothari, A. K. Tripathi, et al. *BMC Complement Altern Med*. 2018. Vol. 18. Issue 1. P. 69. doi: 10.1186/s12906-018-2117-9
- [26] Imaging fibroblast activation protein to monitor therapeutic effects of neutralizing interleukin-22 in collagen-induced arthritis / T. van der Geest, D. M. Roelleveld, B. Walgreen et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2018. Vol. 57. Issue 4. P. 737–747. doi: 10.1093/rheumatology/kex456
- [27] Котельников Г. П., Ларцев Ю. В., Махова А. Н. Сравнительная оценка структурных изменений тканей сустава при различных моделях экспериментального артроза. *Казанский медицинский журнал*. 2006. Т. 87. №1. С. 31–35.
- [28] Ковалев Г. А., Введенский Б. П., Сандомирский Б. П. Технология моделирования остеоартроза крупных суставов. *Биотехнология*. 2010. Т. 3. №4. С. 37–43.
- [29] A rat model of knee osteoarthritis suitable for electroacupuncture study / Y. Ma, H. Guo, F. Bai, et al. *Exp Anim*. 2018. Vol. 67. Issue 2. P. 271–280. doi: 10.1538/expanim.17-0142
- [30] Intraarticular injection of the cyclooxygenase-2 inhibitor parecoxib attenuates osteoarthritis progression in anterior cruciate ligament transected knee in rats: role of excitatory amino acids / Y. H. Jean, Z. H. Wen, Y. C. Chang, et al. *Osteoarth. Cartil*. 2007. Vol. 15. Issue 6. P. 638–645. doi: 10.1016/j.joca.2006.11.008
- [31] Effect of intraarticular hyaluronan injection on vertical ground reaction force and progression of osteoarthritis after anterior cruciate ligament transection / G. Jr. Smith, S. L. Myers, K. D. Brandt et al. *J. Rheumatol*. 2005. Vol. 32. Issue 2. P. 325–334.
- [32] Ex vivo characterization of articular cartilage and bone lesions in a rabbit ACL transection model of osteoarthritis using MRI and micro-CT / D. L. Batisse, A. Kirkley, S. Lavery et al. *Osteoarth. Cartil*. 2004. Vol. 12. Issue 2. P. 986–996. doi: 10.1016/j.joca.2004.08.010
- [33] The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis: Reduction of cartilage degeneration and prevention of osteophyte formation by alendronate in the rat anterior cruciate ligament transection model / T. Hayami, M. Pickarski, G. Wesolowski et al. *Arth. Rheum*. 2004. Vol. 50. Issue 4. P. 1193–1206. doi: 10.1002/art.20124
- [34] Marshall K. W., Chan A. D. Arthroscopic anterior cruciate ligament transection induces canine osteoarthritis. *J. Rheumatol*. 1996. Vol. 23. Issue 2. P. 338–343.
- [35] Pastoureaux P., Chomel A., Bonnet J. Evidence of early subchondral bone changes in the meniscectomized guinea pig. A densitometric study using dual-energy X-ray absorptiometry subregional analysis. *Osteoarth. Cartilage*. 1999. Vol. 7. Issue 5. P. 466–473. doi: 10.1053/joca.1999.0241
- [36] Osteochondral repair using porous three-dimensional nanocomposite scaffolds in a rabbit model / B. Żylińska, E. Stodolak-Zych, A. Sobczyńska-Rak, et al. *In Vivo*. 2017. Vol. 31. Issue 5. P. 895–903. doi: 10.21873/invivo.11144
- [37] Induction of osteoarthritis in the rat by surgical tear of the meniscus: inhibition of joint damage by a matrix metalloproteinase inhibitor / M. J. Janusz, A. M. Bendele, K. K. Brown et al. *Osteoarth. Cartil*. 2002. Vol. 10. Issue 8. P. 785–791. doi: 10.1053/joca.2002.0823
- [38] Characterization of articular cartilage and subchondral bone changes in the rat anterior cruciate ligament transection and meniscectomized models of osteoarthritis / T. Hayami, M. Pickarski, Y. Zhuo et al. *Bone*. 2006. Vol. 38. Issue 2. P. 234–243. doi: 10.1016/j.bone.2005.08.007
- [39] Chondroprotective effects of pulsed shortwave therapy in rabbits with experimental osteoarthritis / R. A. Ungur, A. Florea, A. F. Tăbăran, et al. *Rom J Morphol Embryol*. 2017. Vol. 58. Issue 2. P. 465–472.
- [40] Osteoarthritis development in novel experimental mouse models induced by knee joint instability / S. Kamekura, K. Hoshi, T. Shimoaka et al. *Osteoarth. Cartil*. 2005. Vol. 13. Issue 7. P. 632–641. doi: 10.1016/j.joca.2005.03.004
- [41] Osteoarthritis severity is sex dependent in a surgical mouse model / H. Ma, T. Blanchet, D. Peluso et al. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007. Vol. 15. Issue 6. P. 695–700. doi: 10.1016/j.joca.2006.11.005
- [42] Effect of ligamentum teres tear on the development of joint instability and articular cartilage damage: an in vivo rabbit study / J. H. Baek, Y. S. Chun, K. H. Rhyu et al. *Anat Sci Int*. 2018. Vol. 93. Issue 2. P. 262–268. doi: 10.1007/s12565-017-0406-x
- [43] The canine «groove» model, compared with the ACLT model of osteoarthritis / A. C. Marijnissen, P. M. van Roermond, J. M. TeKoppele et al. *Osteoarth. Cartil*. 2002. Vol. 10. Issue 2. P. 145–155. doi: 10.1053/joca.2001.0491
- [44] Патент 42133 Україна, МПК G09B 23/00. Спосіб моделювання механічного міжвідросткового дефекту суглобного хряща / О. К. Гулевський, Г. В. Іванов, Є. Г. Іванов; заявник і патентовласник: Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України. – № u200900367; заявл. 19.01.2009; опубл. 25.06.2009; бюл. №12.
- [45] Watanabe K., Oue Y., Ikegawa S. Animal models for bone and joint disease. Mouse models develop spontaneous osteoarthritis. *Clin Calcium*. 2011. Vol. 21. Issue 2. P. 286–293. doi: 10.102286293
- [46] Glasson S. S. In vivo osteoarthritis target validation utilizing genetically-modified mice. *Curr Drug Targets*. 2007. Vol. 8. Issue 2. P. 367–376. doi: 10.2174/138945007779940061
- [47] Курпьяков А. П. Экспериментальные модели для исследования повреждения и репарации суставного хряща синовиальных суставов (Экспериментальное исследование); автореф. дис. ... к. мед. н. Москва, 2009. 20 с.
- [48] Doserresponse relationship for exercise on severity of experimental osteoarthritis in rats: a pilot study / L. Galois, S. Etienne, L. Grossin et al. *Osteoarth. Cartil*. 2004. Vol. 12. Issue 10. P. 779–786. doi: 10.1016/j.joca.2004.06.008
- [49] Chondroprotective effect of N-acetylglucosamine and hyaluronate in early stages of osteoarthritis – an experimental study in rabbits / F. U. Ozkan, K. Ozkan, S. Ramadan et al. *Bull. NYU Hosp. Jt. Dis*. 2009. Vol. 67. Issue 4. P. 352–357.
- [50] Pain related behaviour in two models of osteoarthritis in the rat knee / J. Fernihough, C. Gentry, M. Malcangio et al. *Pain*. 2004. Vol. 112. Issue 1–2. P. 83–93. doi: 10.1016/j.pain.2004.08.004

- [51] Prevention of cartilage degeneration in a rat model of osteoarthritis by intraarticular treatment with recombinant lubricin / C. Flannery, R. Zollner, C. Corcoran et al. *Arth. Rheum.* 2009. Vol. 60. Issue 3. P. 840–847. doi: 10.1002/art.24304
- [52] Little C. B., Zaki S. What constitutes an «animal model of osteoarthritis»-the need for consensus? *Osteoarthritis Cartilage.* 2012. Vol. 20. Issue 4. P. 261–267. doi: 10.1016/j.joca.2012.01.017
- [53] The validity of osteoarthritis model induced by bilateral ovariectomy in guinea pig / G. Dai, S. Wang., J. Li, et al. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol.* 2006. Vol. 26. Issue 6. – P. 716–719. doi: 10.1007/s11596-006-0624-2
- [54] Effects of ID-CBT5101 in preventing and alleviating osteoarthritis symptoms in a monosodium iodoacetate-induced rat model / B. Y. Sim, H. J. Choi, M. G. Kim. *J Microbiol Biotechnol.* 2018. Vol. 28. Issue 28(7). P. 1199–1208. doi: 10.4014/jmb.1803.03032
- ## References
- [1] Nosivets, Dm. S. (2013) Farmakolohiia khondroprotektoriv (ogliad farmatsevtichnoho rynku Ukrainy) [Pharmacology of Chondroprotectors (Review Pharmaceutical Market of Ukraine)]. *Visnyk problem biolohii ta medytsyny*, 4(1), 57–63. [in Ukrainian].
- [2] Mamchur, V. I., & Nosyvets, D. S. (2018) Farmakologicheskie svojstva i klinicheskaya e'fektivnost' preparata Alflutop pri lechenii patologii oporno-dvigatel'nogo apparata [Pharmacological properties and clinical efficacy of Alflutop in the treatment of musculoskeletal diseases]. *Travma*, 19(1), 6–12. [in Russian]. doi: 10.22141/1608-1706.1.19.2018.126660
- [3] Makushin, V. D., Stepanov, M. A., & Stupina, T. A. (2012) E'ksperimental'noe modelirovanie osteoartroza kolennogo sustava u sobak [Experimental modeling of the knee osteoarthritis in dogs]. *Biomedicina*, 3, 108–115. [in Russian].
- [4] Davydov, V. B. (2012) Metody e'ksperimental'nogo modelirovaniya osteoartrozov u melkikh e'ksperimental'nykh zhivotnykh [Methods of experimental modeling of experimental osteoarthritis in small animal]. Retrieved from <http://www.vethospital.ru/archives/43/> [in Russian].
- [5] Mamchur, V. I., Nosivets, D. S., Naletov, S. V., Guryanov, V. G., Palamarchuk, V. I., & Ogol, A. Zh. (2017) *Racional'naya farmakoterapiya bolevoogo sindroma razlichnogo geneza kombinirovannymi nesteroidnymi protivovospalitel'nymi sredstvami* [Rational pharmacotherapy of pain syndrome of various genesis with combined non-steroidal anti-inflammatory drugs]. Kyiv : Vipol. [in Russian].
- [6] Opryshko, V. I., & Nosyvets, D. S. (2018) Sistemyj obzor mezhdunarodnykh issledovaniy po primeneniyu Alflutopa v kompleksnoj farmakoterapii bolevoogo sindroma v oblasti spiny [Systemic review of international studies on the use of Alflutop in the comprehensive pharmacotherapy of back pain]. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal*, 1(95), 64–69. [in Russian]. doi: 10.22141/2224-0713.1.95.2018.127415
- [7] Kovalenko, V. M., Viktorov, O. P., Korzh, M. O., Dedukh, N. V., & Lisenko, I. V. (2007) Patent. 79206 Ukraina, MPK8 G 09 V 23/28. Sposib modelirovaniya osteoartrozu z sinovitiom [Patent. 79206 Ukraine, MPK8 G 09 V 23/28. Method of osteoarthritis modeling with synovitis]. *Biul.*, 7. [in Ukrainian].
- [8] Lu, Z., Liu, Q., Liu, L., Wu, H., Zheng, L., & Zhao, J. M. (2018) A novel synthesized sulfonamido-based gallate-jeztc blocks cartilage degradation on rabbit model of osteoarthritis: an in vitro and in vivo study. *Cell Physiol Biochem.* 49(6), 2304–2319. doi: 10.1159/000493832
- [9] Chang, A., & Tang, S. Y. (2018) Determination of the depth- and time-dependent mechanical behavior of mouse articular cartilage using cyclic reference point indentation. *Cartilage*, 18, 1947603518786554. doi: 10.1177/1947603518786554
- [10] Liu, G., Zhang, L., Zhou, X., Zhang, B. L., Guo, G. X., Xu, P., et al. (2018) Selection and investigation of a primate model of spontaneous degenerative knee osteoarthritis, the cynomolgus monkey (*macaca fascicularis*). *Med Sci Monit*, 24, 4516–4527. doi: 10.12659/MSM.908913
- [11] Kimura, Y. (1994) Morphological changes in the knee joint of rat by intra-articular injection of vitamin A. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi*, 68, 572–584.
- [12] Vishnevskiy V. A., & Malyishkina S. V. (2004) Modelirovanie artroza putem vvedeniya deksametazona v kolennyi sustav krysy [Modeling arthrosis by injecting dexamethasone into a rat's knee joint]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*, 4, 76–80. [in Russian].
- [13] Gou, Y., Tian, F., Kong, Q., Chen, T., Li, H., Lv, Q., & Zhang, L. (2018) Salmon Calcitonin Attenuates Degenerative Changes in Cartilage and Subchondral Bone in Lumbar Facet Joint in an Experimental Rat Model. *Med Sci Monit*, 24, 2849–2857. doi: 10.12659/MSM.910012
- [14] Baragi, V. M., Becher, G., Bendele, A. M., Biesinger, R., Bluhm, H., Boer, J., et al. (2009) A new class of potent matrix metalloproteinase 13 inhibitors for potential treatment of osteoarthritis: Evidence of histologic and clinical efficacy without musculoskeletal toxicity in rat models. *Arthritis Rheum*, 60(7), 2008–18. doi: 10.1002/art.24629
- [15] Takahashi, I., Matsuzaki, T., Kuroki, H., & Hoso, M. (2018) Induction of osteoarthritis by injecting monosodium iodoacetate into the patellofemoral joint of an experimental rat model. *PLoS One*, 13(4), e0196625. doi: 10.1371/journal.pone.0196625
- [16] Chandran, P., Pai, M., Blomme, E. A., Hsieh, G. C., Decker, M. W., & Honore, P. (2009) Pharmacological modulation of movement-evoked pain in a rat model of osteoarthritis. *Eur. J. Pharmacol*, 613(1–3), 39–45. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.04.009
- [17] Schuelert, N., & McDougall, J. (2009) Grading of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis reveals a concentration-dependent sensitization of nociceptors in the knee joint of the rat. *Neurosci. Lett*, 465(2), 184–8. doi: 10.1016/j.neulet.2009.08.063
- [18] Yoo, S. A., Park, B. H., Yoon, H. J., Lee, J. Y., Song, J. H., Kim, H. A., et al. (2007) Calcineurin modulates the catabolic and anabolic activity of chondrocytes and participates in the progression of experimental osteoarthritis. *Arth. Rheum*, 56(7), 2299–2311. <https://doi.org/10.1002/art.22731>
- [19] Botter, S. M., van Osch, G. J., Waarsing, J. H., van der Linden, J. C., Verhaar, J. A., Pols, H. A., et al. (2008) Cartilage damage pattern in relation to subchondral plate thickness in a collagenase-induced model of osteoarthritis. *Osteoarth. Cartil*, 16(4), 506–514. doi: 10.1016/j.joca.2007.08.005
- [20] Kikuchi, T., Sakuta, T., & Yamaguchi, T. (1998) Intra-articular injection of collagenase induces experimental osteoarthritis in mature rabbits. *Osteoarthritis Cartilage*, 6(3), 177–186. doi: 10.1053/joca.1998.0110
- [21] Bian, Y., Zhang, M., & Wang, K. (2018) Taurine protects against knee osteoarthritis development in experimental rat models. *Knee*, 25(3), 374–380. doi: 10.1016/j.knee.2018.03.004
- [22] Kim, J. E., Song, D. H., Kim, S. H., Jung, Y., & Kim, S. J. (2018) Development and characterization of various osteoarthritis models for tissue engineering. *PLoS One*, 13(3), e0194288. doi: 10.1371/journal.pone.0194288
- [23] Lindström, E., Rizoska, B., Tunblad, K., Edenius, C., Bendele, A. M., Maul, D. et al. (2018) The selective cathepsin K inhibitor MIV-711 attenuates joint pathology in experimental animal models of osteoarthritis. *J Transl Med*, 16(1), 56. doi: 10.1186/s12967-018-1425-7
- [24] Deng, S., Zhou, J. L., Peng, H., Fang, H. S., Liu, F., & Weng, J. Q. (2018) Local intraarticular injection of vascular endothelial growth factor accelerates articular cartilage degeneration in rat osteoarthritis model. *Mol Med Rep*, 17(5), 6311–6318. doi: 10.3892/mmr.2018.8652
- [25] Choudhary, D., Kothari, P., Tripathi, A. K., Singh, S., Adhikary, S., Ahmad, N., et al. (2018) Spinacia oleracea extract attenuates disease progression and sub-chondral bone changes in monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats. *BMC Complement Altern Med*, 18(1), 69. doi: 10.1186/s12906-018-2117-9
- [26] Geest, T., Roelvelde, D. M., Walgreen, B., Helsen, M. M., Nayak, T. K., Klein, C., et al. (2018) Imaging fibroblast activation protein to monitor therapeutic effects of neutralizing interleukin-22 in collagen-induced arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 57(4), 737–747. doi: 10.1093/rheumatology/kex456
- [27] Kotelnikov, G. P., Lartsev, Yu. V., & Makhova, A. N. (2006) Sravnitel'naya ocenka strukturnykh izmeneniy tkanej sustava pri razlichnykh modelyakh e'ksperimental'nogo artroza [Comparative evaluation of structural changes of joint tissues in various models of experimental arthrosis]. *Kazanskij medicinskij zhurnal*, 87(1), 31–35. [in Russian].
- [28] Koval'ov, G. A., Vvedenskyy, B. P., & Sandomirskiy, B. P. (2010) Tekhnologiya modelirovaniya osteoartroza krupnykh sustavov [Technology of modeling of large joints osteoarthritis]. *Biotehnologiya*, 3(4), 37–43. [in Russian].
- [29] Ma, Y., Guo, H., Bai, F., Zhang, M., Yang, L., Deng, J., & Xiong, L. (2018) A rat model of knee osteoarthritis suitable for electroacupuncture study. *Exp Anim*, 67(2), 271–280. doi: 10.1538/expanim.17-0142
- [30] Jean, Y. H., Wen, Z. H., Chang, Y. C., Hsieh, S. P., Tang, C. C., Wang, Y. H., & Wong, C. S. (2007) Intraarticular injection of the cyclooxygenase-2 inhibitor parecoxib attenuates osteoarthritis progression in anterior cruciate ligament transected knee in rats: role of excitatory amino acids. *Osteoarth. Cartil*, 15(6), 638–645. doi: 10.1016/j.joca.2006.11.008
- [31] Smith, G. Jr., Myers, S. L., Brandt, K. D., Mickler, E. A., & Albrecht, M. E. (2005) Effect of intraarticular hyaluronan injection on vertical ground reaction force and progression of osteoarthritis after anterior cruciate ligament transection. *J. Rheumatol*, 32(2), 325–334.
- [32] Batiste, D. L., Kirkley, A., Laverty, S., Thain, L. M., Spouge, A. R., & Holdsworth, D. W. (2004) Ex vivo characterization of articular cartilage and bone lesions in a rabbit ACL transection model of osteoarthritis using MRI and micro-CT. *Osteoarth. Cartil*, 12(12), 986–996. doi: 10.1016/j.joca.2004.08.010
- [33] Hayami, T., Pickarski, M., Wesolowski, G., McLane, J., Bone, A., Destefano, J., et al. (2004) The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis: Reduction of cartilage degeneration and prevention of osteophyte formation by alendronate in the rat anterior cruciate ligament transection model. *Arth. Rheum*, 50(4), 1193–1206. doi: 10.1002/art.20124
- [34] Marshall, K. W., & Chan, A. D. (1996) Arthroscopic anterior cruciate ligament transection induces canine osteoarthritis. *J. Rheumatol*, 23(2), 338–343.

- [35] Pastoureau, P., Chomel, A., & Bonnet, J. (1999) Evidence of early subchondral bone changes in the meniscectomized guinea pig. A densitometric study using dual-energy X-ray absorptiometry subregional analysis. *Osteoarth. Cartilage*, 7(5), 466–473. doi: 10.1053/joca.1999.0241
- [36] Żylińska, B., Stodolak-Zych, E., Sobczyńska-Rak, A., Szponder, T., Silmanowicz, P., Łańcut, M., et al. (2017) Osteochondral repair using porous three-dimensional nanocomposite scaffolds in a rabbit model. *In Vivo*, 31(5), 895–903. doi: 10.21873/invivo.11144
- [37] Janusz, M. J., Bendele, A. M., Brown, K. K., Taiwo, Y. O., Hsieh, L., & Heitmeyer, S. A. (2002) Induction of osteoarthritis in the rat by surgical tear of the meniscus: inhibition of joint damage by a matrix metalloproteinase inhibitor. *Osteoarth. Cartil*, 10(10), 785–791. doi: 10.1053/joca.2002.0823
- [38] Hayami, T., Pickarski, M., Zhuo, Y., Wesolowski, G. A., Rodan, G. A., & Duong, L. T. (2006) Characterization of articular cartilage and subchondral bone changes in the rat anterior cruciate ligament transection and meniscectomized models of osteoarthritis. *Bone*, 38(2), 234–243. doi: 10.1016/j.bone.2005.08.007
- [39] Ungur, R. A., Florea, A., Tăbăran, A. F., Scurtu, I. C., Onac, I., Borda, I. M., et al. (2017) Chondroprotective effects of pulsed shortwave therapy in rabbits with experimental osteoarthritis. *Rom J Morphol Embryol*, 58(2), 465–472.
- [40] Kamekura, S., Hoshi, K., Shimoaka, T., Chung, U., Chikuda, H., Yamada, T., et al. (2005) Osteoarthritis development in novel experimental mouse models induced by knee joint instability. *Osteoarth. Cartil*, 13(7), 632–641. doi: 10.1016/j.joca.2005.03.004
- [41] Ma, H. L., Blanchet T. J., Peluso D., Hopkins, B., Morris, E. A., & Glasson, S. S. (2007) Osteoarthritis severity is sex dependent in a surgical mouse model. *Osteoarth. Cartilage*, 15(6), 695–700. doi: 10.1016/j.joca.2006.11.005
- [42] Baek, J. H., Chun, Y. S., Rhyu, K. H., Yoon, W. K., & Cho, Y. J. (2018) Effect of ligamentum teres tear on the development of joint instability and articular cartilage damage: an in vivo rabbit study. *Anat Sci Int*, 93(2), 262–268. doi: 10.1007/s12565-017-0406-x
- [43] Marjijnissen, A. C., Roermund, P. M., TeKoppele, J. M., Bijlsma, J. W., & Lafeber, F. P. (2002) The canine «groove» model, compared with the ACLT model of osteoarthritis. *Osteoarth. Cartil*, 10(2), 145–155. doi: 10.1053/joca.2001.0491
- [44] Hulevskiy, O. K., Ivanov, H. V., & Ivanov, E. H. (2009) Patent 42133 Ukraina, MPK G09B 23/00. Sposib modeliuвання mekhanichnoho mizhvystkovoho defektu suhlobnoho khryascha [Patent 42133 Ukraine, IPC G09B 23/00. Method of modeling of mechanical intervertebral defect of articular cartilage]. *Biuletyn*, 12. [in Ukrainian].
- [45] Watanabe, K., Oue, Y., & Ikegawa, S. (2011) Animal models for bone and joint disease. Mouse models develop spontaneous osteoarthritis. *Clin Calcium*, 21(2), 286–293. doi: 10.1007/s12286293
- [46] Glasson, S. S. (2007) In vivo osteoarthritis target validation utilizing genetically-modified mice. *Curr Drug Targets*, 8(2), 367–376. doi: 10.2174/138945007779940061
- [47] Kurpyakov, A. P. (2009). *E'ksperimental'nye modeli dlya issledovaniya povrezhdeniya i reparacii sustavnogo khryascha sinovial'nykh sustavov* (Avtoref. dis...kand. med. nauk) [Experimental models for the study of damage and repair of the articular cartilage of synovial joints]. (Extended abstract of candidate's thesis). Moscow. [in Russian].
- [48] Galois, L., Etienne, S., Grossin, L., Watrin-Pinzano, A., Coumil-Henrionnet, C., Loeuille, D., et al. (2004) Dose-response relationship for exercise on severity of experimental osteoarthritis in rats: a pilot study. *Osteoarth. Cartil*, 12(10), 779–786. doi: 10.1016/j.joca.2004.06.008
- [49] Ozkan, F. U., Ozkan, K., Ramadan, S., & Guven, Z. (2009) Chondroprotective effect of N-acetylglucosamine and hyaluronate in early stages of osteoarthritis – an experimental study in rabbits. *Bull. NYU Hosp. Jt. Dis*, 67(4), 352–357.
- [50] Fernihough, J., Gentry, C., Malcangio, M., Fox, A., Rediske, J., Pellas, T., et al. (2004) Pain related behaviour in two models of osteoarthritis in the rat knee. *Pain*, 112(1–2), 83–93. doi: 10.1016/j.pain.2004.08.004
- [51] Flannery, C., Zollner, R., Corcoran, C., Jones, A. R., Root, A., Rivera-Bermúdez, M. A., et al. (2009) Prevention of cartilage degeneration in a rat model of osteoarthritis by intraarticular treatment with recombinant lubricin. *Arth. Rheum*, 60(3), 840–847. doi: 10.1002/art.24304
- [52] Little, C. B., & Zaki, S. (2012) What constitutes an «animal model of osteoarthritis»—the need for consensus? *Osteoarth. Cartilage*, 20(4), 261–267. doi: 10.1016/j.joca.2012.01.017
- [53] Dai, G., Wang, S., Li, J., Liu, C., & Liu, Q. (2006) The validity of osteoarthritis model induced by bilateral ovariectomy in guinea pig. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol*, 26(6), 716–719. doi: 10.1007/s11596-006-0624-2
- [54] Sim, B. Y., Choi, H. J., Kim, M. G., Jeong, D. G., Lee, D. G., Yoon, J. M., et al. (2018) Effects of ID-CBT5101 in preventing and alleviating osteoarthritis symptoms in a monosodium iodoacetate-induced rat model. *J Microbiol Biotechnol*, 28(7), 1199–1208. doi: 10.4014/jmb.1803.03032