

**УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ**  
**СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ**

**Вања Н. Стојић**

**ИСПИТИВАЊЕ ЋЕЛИЈСКИХ МЕХАНИЗАМА УКЉУЧЕНИХ У  
МОРФОЛОШКЕ ПРОМЕНЕ ТЕМПОРОМАНДИБУЛАРНОГ  
ЗГЛОБА ПАЦОВА СА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНО ИЗАЗВАНОМ  
ЛАТЕРАЛНОМ ДЕВИЈАЦИЈОМ МАНДИБУЛЕ**

**докторска дисертација**

**Београд, 2020.**

**UNIVERSITY OF BELGRADE**  
**SCHOOL OF DENTAL MEDICINE**

**Vanja N. Stojić**

**CELLULAR MECHANISMS INVOLVED IN MORPHOLOGICAL  
CHANGES OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT IN RATS WITH  
INDUCED LATERAL DEVIATION OF MANDIBLE**

**Doctoral dissertation**

**Belgrade,2020**

## Ментори докторске дисертације

Др Бранислав Глишић, редовни професор  
Универзитет у Београду, Стоматолошки факултет

Др Јелена Рогановић, ванредни професор  
Универзитет у Београду, Стоматолошки факултет

## Чланови комисије за одбрану докторске дисертације

Др Ивана Шћепан, редовни професор  
Универзитет у Београду, Стоматолошки факултет

Др Тамара Перић, ванредни професор  
Универзитет у Београду, Стоматолошки факултет

Др Марија Ђурић, редовни професор  
Универзитет у Београду, Медицински факултет

Др Зорана Стаменковић, доцент  
Универзитет у Београду, Стоматолошки факултет

Датум одбране:

## Захвалница

Ова студија је мултидисциплинарна и представља резултат сарадње великог броја људи без чије помоћи ова дисертација не би угледала светло дана.

На првом месту дубоку захвалност дугујем својим менторима, проф. др Браниславу Глишићу и проф. др Јелени Рогановић који су били уз мене у свим фазама израде тезе и који су ме својим саветима усмеравали како би ова теза добила садашњи облик.

Велику захвалност дугујем проф. др Божидару Брковићу који је много допринео у осмишљавању плана истраживања, као и жртвовању експерименталних животиња и прикупљању узорака.

Спровођење експеримента не би било могуће без помоћи проф. др Велибора Стојића, тадашњег декана Ветеринарског факултета, Универзитета у Београду и проф. др Бранислава Прокића који су ми омогућили да на Клиници за хирургију и офталмологију, Ветеринарског факултета држим експерименталне животиње и спроводим експеримент. Велику захвалност дугујем и ас. др Богомиру Болки Прокићу који ми је помогао да се старам о експерименталним животињама, као и око извођења самог експеримента.

Снимање компјутеризованом томографијом лобања пацова је вршено у Центру за радиолошку дијагностику, Стоматолошког факултета у Београду уз несебичну помоћ покојног проф. др Зорана Ракочевића и ас. др Алексе Јановића.

Анализа микрокомпјутеризованом томографијом је обављена уз велику помоћ и залагање проф. др Марије Бурић и др Ђорђа Антонијевића у Лабораторији за антропологију, Анатоомског института, Медицинског факултета у Београду.

Велику захвалност дугујем доц. др Сањи Милутиновић - Смиљанић за помоћ при хистоморфометрији, као и ас. др Љиљани Ђукић при анализирању узорака ELISA и спектрофотометријском методом.

На крају, највећу захвалност дугујем својој породици, на првом месту свом супругу, без чије подршке и помоћи не бих успела да истраживање и научну расправу доведем до краја.

Своју докторску дисертацију посвећујем синовима Петру и Стефану.

# ИСПИТИВАЊЕ ЋЕЛИЈСКИХ МЕХАНИЗАМА УКЉУЧЕНИХ У МОРФОЛОШКЕ ПРОМЕНЕ ТЕМПОРО-МАНДИБУЛАРНОГ ЗГЛОБА ПАЦОВА СА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНО ИЗАЗВАНОМ ЛАТЕРАЛНОМ ДЕВИЈАЦИЈОМ МАНДИБУЛЕ

## Сажетак

Латералну девијацију мандибуле карактерише небалансирано оптерећење темпоро-мандибуларног зглоба (ТМЗ). Циљеви наше студије су били да утврдимо до каквих макро и микро промена на мандибули и ТМЗ доводи небалансирано оптерећење ТМЗ, као и да испитамо ћелијске механизме који се налазе у основи тих промена на нивоу кондила, масетеричног мишића и синовијалне мембране. Пацови, Вистар соја, мушког пола (60), старости 35 дана су чинили експерименталну групу (30), којима је изазвана латерална девијација мандибуле поставком нагривног гребена на горње секутиће и контролну групу (30). Компјутеризованом томографијом су испитиване морфометријске промене на нивоу мандибуле, а узорци кондила су коришћени за хистолошку анализу и анализу микро-компјутеризованом томографијом. Узорци ткива кондила, масетеричног мишића и синовијалне мембране су анализирани ELISA методом и спектрофотометријом како би се утврдиле концентрације васкуларног фактора раста (VEGF) и неуралне азотмоксид синтазе (nNOS), као и активност супероксид дизмутазе (SOD). Резултати показују да су мандибуле пацова експерименталне групе биле мање и асиметричне, на њиховим кондилима је дошло до стварања мање количине кости и хрскавице, а већих шушљина коштане сржи. Кост кондила експерименталних животиња је имала смањен волумен, број и дебљину коштаных гредица, као и мање комплексну унутрашњу структуру кости. Код експерименталних животиња утврђена је већа експресија протеина VEGF у кондилу и масетеричном мишићу, већа експресија протеина nNOS и измењена активност SOD у масетеричном мишићу и синовијалној мембрани. Латерална мандибуларна девијација доводи до промена на ћелијском нивоу у ткивима ТМЗ и морфолошких и структурних промена на нивоу мандибуле и кондила, које доводе до настанка скелетне мандибуларне асиметрије.

**Кључне речи:** латерална девијација мандибуле, VEGF, оксидативни стрес, nNOS, масетерични мишић, синовијална мембрана, кондил

**Научна област:** Стоматолошке науке

**Ужа научна област:** Ортопедија вилица

# CELLULAR MECHANISMS INVOLVED IN MORPHOLOGICAL CHANGES OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT IN RATS WITH INDUCED LATERAL DEVIATION OF MANDIBLE

## Abstract

Lateral mandibular deviation is characterized by an unbalanced functional loading of temporomandibular joint (TMJ). The aims of our study were to investigate the micro and macro changes on mandible and TMJ caused by unbalanced loading and to investigate the underlying cellular mechanisms in condyle, muscle masseter and synovial. Male, 5-week-old Wistar rats (60) were divided into experimental group (30), which received acrylic resin appliance that shifted mandible to the left during closure, and control group (30). Computed tomography was used to investigate morphometrical changes on mandible, while histomorphometry and microcomputed tomography were used for condyle analysis. Samples of condyle, m. masseter and synovial membrane were analyzed with ELISA and spectrophotometry to determine protein expressions of vascular endothelial growth factor (VEGF) and neuronal nitric oxide synthase (nNOS), as well as superoxide dismutase (SOD) activity. Results show that mandibles of experimental rats were smaller and asymmetrical, their condyles had less newly formed bone and cartilage, but larger bone marrow cavities area. Condyles of experimental rats had less bone volume, lower number and lesser thickness of trabecula, as well as less complexed internal structure of the bone. Experimental animals had higher VEGF protein expression in condyle and m. masseter, while higher protein nNOS expression and altered SOD activity were found in m. masseter and synovial membrane. Lateral mandibular deviation leads to cellular changes in TMJ tissues, morphological and structural changes of mandible and condyle, which result in development of skeletal mandibular asymmetry.

**Key words:** lateral mandibular deviation, VEGF, oxidative stress, nNOS, m. masseter, synovial membrane, condyle

**Scientific field:** Dental medicine

**Scientific subfield:** Orthodontics

# САДРЖАЈ

<b>1. УВОД</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Темпоромандибуларни зглоб</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Дисфункција ТМЗ</b> .....	<b>5</b>
1.2.1 Бочни укрштен загрижај .....	8
1.2.2 Експериментални модел укршеног загрижаја са латералном девијацијом.....	9
<b>1.3 Ћелијски и молекуларни аспекти динамичне функције ТМЗ</b> .....	<b>9</b>
1.3.1 Значај оксидативног стреса за функцију мастикаторних мишића и ТМЗ .....	12
<b>2. РАДНА ХИПОТЕЗА</b> .....	<b>14</b>
<b>3. ЦИЉЕВИ СТУДИЈЕ</b> .....	<b>15</b>
<b>4. МЕТОДОЛОГИЈА</b> .....	<b>16</b>
<b>4.1 Експерименталне животиње</b> .....	<b>16</b>
<b>4.2 Експериментални модел латералне девијације</b> .....	<b>17</b>
<b>4.3 Компјутеризована томографија</b> .....	<b>20</b>
<b>4.4 Микрокомпјутеризована томографија кондила ТМЗ (micro CT)</b> .....	<b>26</b>
<b>4.6 ELISA и спектрофотометрија</b> .....	<b>29</b>
4.6.1 Квантитативно одређивање VEGF у узорцима масетеричних мишића, кондила и синовијалних мембрана ТМЗ имуноесејском методом - ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) .....	29
4.6.2 Квантитативно одређивање nNOS у масетеричним мишићима и синовијалним мембранама имуноесејског методом - ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay).....	30
4.6.3 Спектрофотометријско одређивање инхибиторне активности SOD у масетеричним мишићима, кондилима и синовијалним мембранама ТМЗ.....	30
<b>4.7 Статистичка обрада</b> .....	<b>30</b>
<b>5. РЕЗУЛТАТИ</b> .....	<b>31</b>
<b>5.1 СТ анализа</b> .....	<b>31</b>
5.1.1 Линеарна мерења лобање пацова .....	31
5.1.2 Ангуларна мерења лобање пацова .....	31
<b>5.2 Мiсro СТ анализа</b> .....	<b>36</b>
5.2.1 Мiсro СТ анализа целог кондила.....	36
5.2.2 Мiсro СТ анализа коцке из постериорног региона кондила .....	42
<b>5.3 Хистоморфометрија кондила</b> .....	<b>46</b>
5.3.1 Кондиларна хрскавица.....	48
5.3.2 Новоформирана кост .....	48
5.3.3 Површина шупљина коштане сржи кондила .....	51
<b>5.4 Експресија протеина VEGF и nNOS, и активност SOD у кондилу, синовијалној мембрани и масетеричном мишићу</b> .....	<b>52</b>
5.4.1 Кондил.....	52
5.4.2 M. masseter .....	52

5.4.3	Синовијална мембрана.....	52
<b>6.</b>	<b>ДИСКУСИЈА .....</b>	<b>56</b>
<b>7.</b>	<b>ЗАКЉУЧЦИ.....</b>	<b>61</b>
<b>8.</b>	<b>ЛИТЕРАТУРА.....</b>	<b>62</b>
<b>9.</b>	<b>БИОГРАФИЈА.....</b>	<b>76</b>

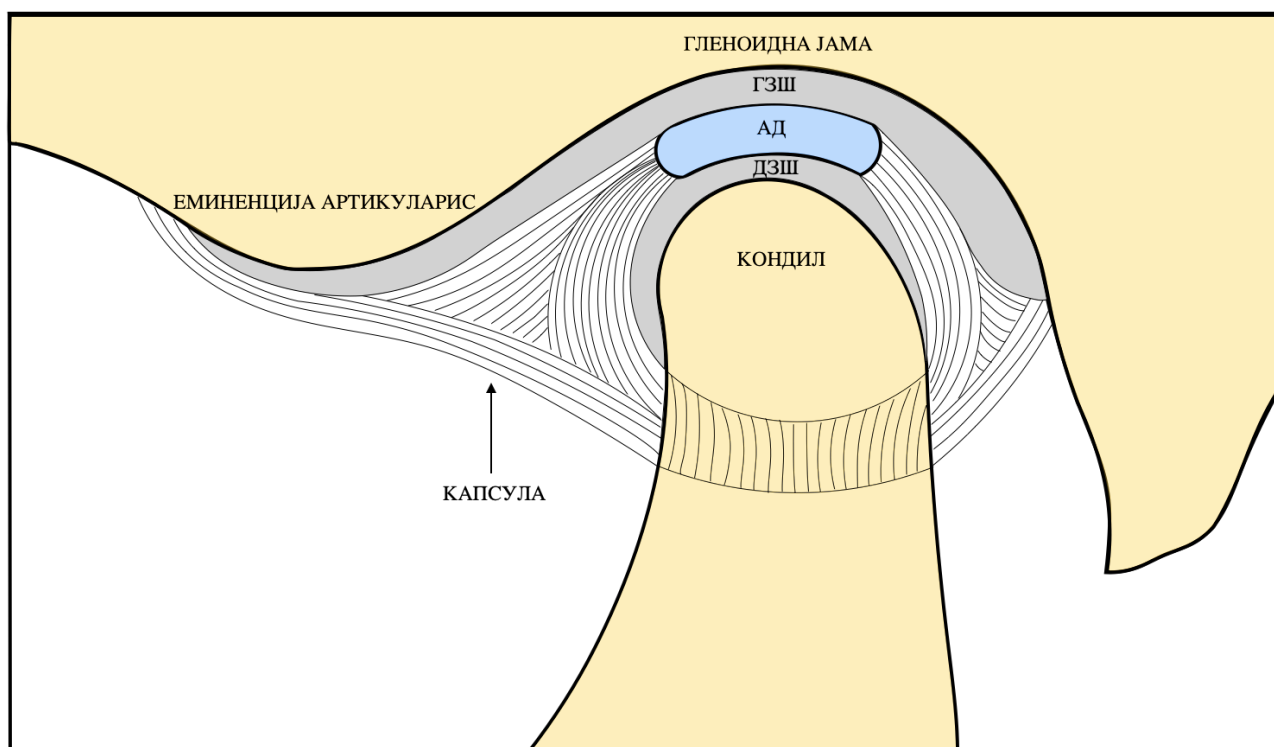


---

# 1. УВОД

## 1.1 Темпоромандибуларни зглоб

Темпоромандибуларни зглоб (ТМЗ) представља једини покретан зглоб главе, сложен синовијални зглоб који је симетричан, састоји се из левог и десног зглоба који функционишу као целина. ТМЗ се састоји из кондила доње вилице, гленоидне јаме темпоралне кости, артикулационог диска и капсуле, а значајну улогу у његовом функционисању имају мастикаторни мишићи и лигаменти (Слика 1). Улоге темпоромандибуларног зглоба су бројне, али свакако најважније улоге има у мастикацији, говору и гутању.



**Слика 1.** Сагитални пресек темпоромандибуларног зглоба; АД - артикулациони диск; ГЗШ - горња зглобна шупљина; ДЗШ - доња зглобна шупљина.

**Кондил доње вилице.** Доња вилица се састоји из тела доње вилице, врата и два наставка, короноидног и кондиларног наставка. Кондиларни наставак се састоји из главе и врата кондила, а изграђен је од трабекуларне кости која је прекривена танким слојем компактне кости. Глава кондила је конвексна, ширине од 18 до 23 mm и дужине 8 до 10 mm, има медијални и латерални пол (Okeson, 2013). Артикулациона површина главе кондила је покривена фиброзном хрскавицом, која је изграђена из 4 слоја: артикуларни, пролиферативни, хондробластни и хипертрофични слој. Фиброзна хрскавица се састоји из хондроцита и екстрацелуларног матрикса, који чине колагена влакна типа I и II, протеоглици и гликозаминоглици. Најзначајнији гликозаминогликан хрскавице је хијалуронска киселина која услед старења губи на молекуларној тежини чиме се смањује вискозност хрскавице, а механичко преоптерећење ТМЗ доводи до поремећаја у метаболизму хијалуронске киселине и деградације хрскавице (Holmes et al., 1988; Shinohara et al., 2016). Кондиларна хрскавица представља секундарни центар раста кондила и има високорепараторни потенцијал за разлику од хијалине хрскавице, која се налази код других синовијалних зглобова (Stocum & Roberts, 2018). Ова хрскавица има способност адаптационог ремоделовања под дејством спољних утицаја, као што је случај код функционалне ортодонске терапије II скелетне класе, где истурањем доње вилице напред долази до активације хондрогенезе, остеогенезе и повећаног стварања нове кости на супериорном и постериорном делу главе кондила (Shen & Darendeliler, 2005). Такође, балансирано механичко оптерећење зглоба има важну улогу у одржавању хомеостазе ТМЗ и расту кондила, док нефизиолошко механичко оптерећење утиче на поремећај метаболизма екстрацелуларног матрикса хрскавице и њене деструкције (Betti et al., 2018; W. Chen et al., 2013).

**Гленоидна јама.** Сквामозни део темпоралне кости, који је напред ограничен коштаном испупчењем еминенцијом артикуларис, а позади сквамотимпаничном фисуром чини гленоидну јаму. Јама је конкавна и изграђена од танког слоја компактне кости, чији средњи део чини под средње кранијалне јаме. Она представља статични део зглоба, који преко артикулационог диска контактира са кондилком. Када кондили услед екстерног стимулуса, као што је истурање доње вилице код функционалне ортодонске терапије, промене положај у односу на гленоидну јаму долази до њиховог ремоделовања, али и ремоделовања јаме. Како би се остварио адекватан однос јаме и кондила долази до појачане апозиције кости и антериорног померања јаме (Woodside et al., 1987).

Величина и нагиб еминенције артикуларис варира од особе до особе. Пацијенти са израженијом еминенцијом артикуларис, чија је задња падина стрма су предиспонирани за настајак дислокације диска са редукцијом (Sülün et al., 2001). Код ових особа долази до већих ротационих кретања између кондила и диска приликом отварања уста, што може довести до истезања лигамената и дислокације диска. Дислокација диска доводи до деформације диска и ремоделације еминенције артикуларис, која постаје заравњена што може резултирати настајком дислокације диска без редукције (Hirata et al., 2007).

# УВОД

---

**Артикулациони диск.** Диск, биконкавног облика изграђен од фиброкартагилозног ткива, налази се између главе кондила и гленоидне јаме. Диск има просечну ширину од 23mm и дужину од 14mm, није инервисан и васкуларизован, у сагиталном правцу може се поделити на три региона: интермедијарну зону, која је најтања и предњи и задњи регион (Murphy et al., 2013). Диск чине претежно колагена влакна типа I, која су нехомогено распоређена. У интермедијарној зони колагена влакна су постављена антеро-постериорно, па је интермедијарна зона отпорнија у антеро-постериорном правцу, док су у предњем и задњем региону влакна у облику прстенастих структура, што ове регионе чини чвршћим у медиолатералном правцу (Detamore & Athanasiou, 2003). Његове улоге су да омогућава прилагођавање артикулационих површина, апсорбује јаке силе и смањује оптерећење. Колатерални лигаменти причвршћују диск за половине кондила, а од задње стране диска протеже се ретродискално ткиво које је добро инервисано и васкуларизовано. Диск је са свих страна везан за капсулу зглоба и на тај начин дели шупљину зглоба на горњи део, који чини гленоидна јама и горња површина диска и доњи део, који чини кондил и доња површина диска (Okeson, 2013). Уколико је ТМЗ изложен трауми или пролонгираној микротрауми може доћи до истезања колатералних лигамента и морфолошких промена на диску, а временом и до дислокације диска и настанка темпоромандибуларне дисфункције (Poluha et al., 2019).

**Капсула.** Капсула обавија зглоб, горња влакна се припајају за темпоралну кост дуж гленоидне јаме, а доња влакна за врат кондила. Она се састоји из два слоја, спољашњег - фиброзног и унутрашњег - синовијалне мембране. Синовијална мембрана облаже унутрашње површине ТМЗ и састоји се из интима и субинтима, слоја везивног ткива. Интиму чине синовиоцити типа А слични макрофагима и синовиоцити типа Б слични фибробластима, који врше секрецију и ресорпцију синовијалне течности, као и лучење медијатора запаљења, па имају значајну улогу у одржавању хомеостазе, као и настанку патолошких стања у ТМЗ (Nozawa-Inoue et al., 2003). Синовијална течност има две битне улоге, прва се огледа у исхрани зглобне хрскавице, а друга је да служи као лубрикант између артикулационих површина и на тај начин смањује трење (De Sousa et al., 2014). Механичко преоптерећење ТМЗ може довести до промене ћелијског садржаја синовијалне течности, што утиче на повећање трења између артикулационих површина (Asakawa-Tanne et al., 2015).

**Лигаменти.** Лигаменти имају битну улогу у функционисању темпоромандибуларног зглоба, јер ограничавају покрете унутар зглоба и на тај начин чувају зглобне структуре. Они су изграђени од колагених влакана, нису еластични, али под утицајем пролонгираног нефизиолошког оптерећења може доћи до њиховог растезања што оставља последице на функционисање зглоба. Лигаменти темпоромандибуларног зглоба су колатерални лигаменти, капсуларни лигамент, темпоромандибуларни лигамент, сфеномандибуларни и стилломандибуларни лигамент.

# УВОД

---

Колатерални лигаменти су парни лигаменти, који повезују медијалну и латералну страну диска са половима кондила. Ови лигаменти деле зглобну шупљину на горњу и доњу, омогућавају померање диска заједно са кондилом током транслационих кретњи, као и ротацију диска на површини кондила.

Капсуларни лигамент обавија цео ТМЗ, штити артикуларне површине од спољних утицаја и садржи синовијалну течност која је битна за функционисање зглоба.

Темпоромандибуларни лигамент се састоји из спољних кружних влакана и унутрашњих хоризонталних влакана. Обе групе влакана се пружају од зигоматичног наставка, кружна влакна се простиру до спољне површине врата кондила, а хоризонтална влакна до латералног пола кондила и артикуларног диска. Кружна влакна ограничавају степен отварања уста, као и ротацију кондила током иницијалне фазе отварања уста. Хоризонтална влакна спречавају постериорно померање диска и кондила услед трауме, штитећи ретродискално ткиво, као и латерални птеригоидни мишић од истезања.

Сфеномандибуларни и стиломандибуларни лигамент су акцесорни лигаменти ТМЗ. Стиломандибуларни лигамент ограничава протрузионе кретње мандибуле, а сфеномандибуларни лигамент не утиче значајно на ограничење кретњи мандибуле (Okeson, 2013).

**Мастикаторни мишићи.** Мастикаторни мишићи су скелетни мишићи који омогућавају функционисање темпоромандибуларног зглоба, а чине их: масетерични мишић, темпорални мишић, медијални и латерални птеригоидни мишић. Они омогућавају покрете отварања и затварања уста, протрузионе и ретрузионе кретње, као и латералне кретње мандибуле.

Масетерични мишић има најзначајнију улогу у жвакању, он се пружа од зигоматичног лука темпоралне кости до доње ивице угла мандибуле, а чине га површински и дубоки слој. Његове главне улоге су у подизању мандибуле, протрузији и латералним кретњама мандибуле.

Темпорални мишић је широк мишић који се према орјентацији мишићних влакана може поделити на предњи, средњи и задњи део. Горњи припој темпоралног мишића је у темпоралној јами, а доњи припој на предњој ивици врата мандибуле и короноидном наставку. Улоге темпоралног мишића су у подизању и ретропулзији мандибуле.

Медијални птеригоидни мишић се протеже од птеригоидне јаме до медијалне површине угла мандибуле, а учествује у подизању и протрузији мандибуле.

Латерални птеригоидни мишић се састоји из два мишића, горњег и доњег латералног птеригоидног мишића. Горњи латерални птеригоидни мишић се пружа од великог крила сфеноидне кости до врата кондила, предње стране капсуле и

# УВОД

---

артикулационог диска. Његова најбитније улога је у подизању мандибуле код жвакања, када је потребан додатан притисак како би се сажвакала храна, те овај мишић помера артикулациони диск унапред и на тај начин стабилизује зглоб. Горњи припој доњег латералног птеригоидног мишића је на спољној површини спољашњег птеригоидног платоа, а доњи припој на врату кондила. Обостраном контракцијом доњих латералних птеригоидних мишића долази до протрузије мандибуле, а уколико је контракција удружена са контракцијом депресора мандибуле онда долази до спуштања мандибуле, док се услед једностране контракције овог мишића кондил помера медијално (Okeson, 2013).

Бројни фактори, као што су стрес, оклузалне сметње, поремећаји спавања, неки лекови могу довести до повећане активности мастикаторних мишића и појаве парафункција, које представљају један од етиолошких фактора за настанак темпоромандибуларних дисфункција (Fernandes et al., 2016; Firmani et al., 2015).

**Кретње у ТМЗ.** ТМЗ је комплексан зглоб који је мандибулом повезан са зглобом супротне стране и који својим кретњама утиче на кретње зглоба супротне стране. Шушљина зглоба је подељена на горњи и доњи део у коме се одвијају различите кретње. Доњи део шушљине чине кондил и диск, који је колатералним лигаментима причвршћен за кондил, па је могућа ротација диска по површини кондила. Горњи део шушљине ТМЗ чине гленоидна јама и диск, па долази до клижења кондила и диска дуж јаме, односно транслационе кретње приликом померања мандибуле ка напред. Масетерични мишићи су у сталној контракцији и на тај начин одржавају сталан контакт артикулационих површина зглоба, што зглоб чини стабилним.

Жвакање представља урођену рефлексну радњу која је под контролом можданог стабла, а састоји се из ритмичног отварања и затварања уста. Мастикаторна кретња има облик сузе и састоји се из фазе отварања уста и фазе затварања уста, коју чине фаза дробљења хране и фаза млевења хране. Доња вилица током фазе отварања иде на доле, затим латерално у правцу залогаја, па медијално до остваривања централне оклузије (Okeson, 2013). Снага загрижаја је већа код мушкараца у односу на жене, са највећом снагом у пределу молара. Особе са нормалном оклузијом и свим зубима имају већу снагу загрижаја у односу на особе са малоклузијама и недостајућим зубима (Roldán et al., 2016).

## 1.2 Дисфункција ТМЗ

Дисфункција темпоромандибуларног зглоба (ТМД) је један од честих болних синдрома у свакодневној стоматолошкој пракси, који обухвата групу поремећаја који захватају ТМЗ, мастикаторне мишиће и околна ткива (Leeuw & Klasser, 2018). Заступљеност ТМД у популацији одраслих људи је 10-15%, од чега само 5% потражи помоћ лекара (Gonçalves et al., 2011). ТМД се чешће јављају код жена, а најзаступљеније су код особа старости од 18 до 44 године (Maixner et al., 2011).

ТМД се манифестује низом симптома, међу којима су најчешћи бол у зглобу или мастикаторним мишићима и ограничене мандибуларне кретње, а најчешћи знак

## УВОД

---

је појава звука у ТМЗ (Dimitroulis, 1998). Симптоми и знакови који се такође могу јавити код ТМД су главобоље, болови у уху, тинитус, палпаторна осетљивост ТМЗ, мастикаторних мишића и мишића врата и рамена (Cooper & Kleinberg, 2007).

Етиологија ТМД је мултиказуална, а као предиспонирајући фактори наводе се оклузалне сметње, психолошки фактори, низак ниво естрогена, траума, парафункције и хипермобилност зглоба.

Оклузалне сметње које се доводе у корелацију са настанком ТМД су бочни укрштени загрижај, дубина преклопа и инцизални размак већи од 5мм, инцизални однос зуба, оклузија III класе, предњи отворен загрижај и недостатак 5 и више зуба (Chisnoiu et al., 2015). Психолошки фактори који се доводе у везу са настанком ТМД и који су значајно заступљени код пацијената са ТМД су стрес, анксиозност и депресија (Dıraçoğlu et al., 2016). Жене су предиспониране за настанак ТМД, што се доводи у везу са ниским нивоом естрогена у крви, јер је доказано да су рецептори за естроген заступљени у ткивима ТМЗ, па услед недостатка овог хормона долази до дегенеративних промена на нивоу ТМЗ (Robinson et al., 2020). Траума може бити један од фактора настанка ТМД, као што је повреда вилица услед пада са мотора (Kolbinson et al., 1998), трзајна повреда врата при саобраћајној несрећи (Landzberg et al., 2017), јатрогене повреде настале услед хируршке интервенције праћене оротрахеалном интубацијом (Martin et al., 2007), као и услед отежаног вађења умњака (Huang & Rue, 2006). Парафункције, превасходно бруксизам се доводи у директну везу са настанком ТМД (Jiménez-Silva et al., 2017). Генерализована хипермобилност зглобова представља системско обољење, које захвата све зглобове људског организма, па и ТМЗ и представља значајан фактор у настанку ТМД (Chiodelli et al., 2016).

Америчка академија за орофацијални бол је поделила ТМД према структурама које су захваћене на поремећаје унутар ТМЗ и ван ТМЗ, односно поремећаје мастикаторних мишића (Табела 1) (Gauer & Semidey, 2015).

# УВОД

---

Табела 1. Класификација темпоромандибуларних дисфункција

Поремећаји ТМЗ	Поремећаји мастикаторних мишића
Конгенитални или развојни поремећаји	Локална миалгија
<ul style="list-style-type: none"><li>• Кондиларна хиперплазија</li><li>• Поремећај првог и другог бранхијалног лука</li><li>• Идиопатска кондиларна ресорпција</li></ul>	Миофасцијални бол Миофибротична контрактура Миозитис
Дегенеративни поремећаји зглоба	Миоспазам
<ul style="list-style-type: none"><li>• Инфламаторни: капситис, синовитис, полиартритиси</li><li>• Неинфламаторни: остеоартритис</li></ul>	Неоплазија
Поремећаји диска	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Дислокација са редукцијом</li><li>• Дислокација без редукције</li><li>• Перфорација</li></ul>	
Инфекција	
Неоплазија	
Темпоромандибуларна хипермобилност	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Дислокација</li><li>• Лакситет зглоба</li><li>• Сублуксација</li></ul>	
Темпоромандибуларна хипомобилност	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Анкилоза</li><li>• Пострадијациона фиброза</li><li>• Тризмус</li></ul>	
Траума	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Контузија</li><li>• Фрактура</li><li>• Интракапсуларно крварење</li></ul>	

---

## 1.2.1 Бочни укрштени загрижај

Укрштени загрижај представља честу малоклузију и може се клинички поделити у две групе, на предњи укрштени загрижај (обрнут преклоп) и бочни укрштени загрижај. Бочни укрштени загрижај се дефинише као неправилан буко-лингвални однос бочних зуба и представља једну од најчешћих малоклузија код деце са млечном и раном мешовитом дентицијом, са инциденцом од 8 до 22% у дечјој популацији (Andrade et al., 2009; Egermark-Eriksson et al., 1990; Kutin & Hawes, 1969). Бројне студије су показале да се код пацијента са бочним укрштеним загрижајем чешће јавља бол у ТМЗ, звук у виду клика и главобоља (Egermark et al., 2003; Michelotti et al., 2016; Birgit Thilander & Bjerklín, 2012). Скелетни, дентални и мускуларни фактори могу довести до настанка бочног укрштеног загрижаја, али најчешће настаје као последица слабијег раста и развоја максиле услед лоших навика дисања на уста (Linder-Aronson, 1970), сисања палца (Melsen et al., 1979) и цуцле (Schmid et al., 2018). Најчешћи облик ове малоклузије је унилатерални укрштени загрижај праћен функционалном латералном девијацијом мандибуле (Schroder & Schroder, 1984; B. Thilander et al., 1984). У тим случајевима, приликом мастикације да би се остварила стабилна оклузија долази до функционалне латералне девијације мандибуле. При кретњи мандибуле у латерални положај, страна према којој се мандибула креће је радна страна, док се супротна страна при истој кретњи назива балансна страна. Тада су кондили зглобног наставка мандибуле у виличним јамама асиметрично постављени, на радној страни кондил се налази супериорније и постериорније у односу на кондил на балансној страни (Hesse et al., 1997).

Бројна електромиографска испитивања код деце са унилатерално укрштеним загрижајем су показала различит степен активности мастикаторних мишића на радној и балансној страни, посебно масетеричног мишића (Alarcón et al., 2000; Andrade et al., 2009). Sonnesen и аутори су истакли повезаност унилатералног укрштеног загрижаја са снагом загрижаја, односно мању снагу загрижаја код пацијената са укрштеним загрижајем у односу на контролну групу (Sonnesen, 2001). Испитивање дебљине масетеричног мишића код пацијената са унилатерални укрштеним загрижајем је показало мању дебљину масетеричног мишића на радној страни у односу на балансну страну и контролну групу пацијената (Kiliaridis et al., 2007). Обрнути циклус жвакања, када мандибула прво девира медијално, па латерално и који се карактерише мањим обим латералних кретњи је заступљен на радној страни пацијената са унилатералним укрштеним загрижајем (Piancino et al., 2009). Под дејством различитог функционалног оптерећења и различите активности мастикаторних мишића на радној и балансној страни код пацијената са унилатералним укрштеним загрижајем, током раста долази до адаптационих промена на нивоу мишића и кости регије ТМЗ, што може довести до клиничке слике фацијалне асиметрије (Castelo et al., 2010; Veli et al., 2011).



## 1.2.2 Експериментални модел укрштеног загрижаја са латералном девијацијом

Укрштен загрижај са латералном девијацијом је током година привлачио пажњу бројних научника, па су развијени различити експериментални модели. Пацов је најчешће коришћен као експериментална животиња и то у периоду интензивног раста и развоја, јер је проучаван утицај латералне девијације на развој структура ТМЗ током раста. Период интензивног раста код пацова је од 5. до 9. недеље старости, односно од раног пубертета до формирања младе одрасле јединке (Miki, 1972). Истраживања су претежно рађена на пацовима мушког пола како би се искључио утицај естрогена на резултате.

Најзаступљенији експериментални модел латералне девијације је коси нагрисни гребен направљен од акрилата, метала или комбинације метала и акрилата, који се причвршћује на горње секутиће пацова и приликом загрижаја доводи до девијације мандибуле у страну (Fuentes et al., 2003; Nakano et al., 2004; Sato et al., 2006). Модификација овог модела састојала се из нагрисног гребена причвршћеног на горњим секутићима пацова и металне крунице на доњим секутићима, чија је улога била у спречавању атриције доњих секутића (C. Liu et al., 2007; Wattanachai et al., 2009). Модел који се базирао на примени екстраоралне силе, представљао је метални апарат који је фиксиран на зигоматичном луку и поседује еластичну опругу која је причвршћена за цервикални део дисталне површине доњег секутића пацова, и која доводи до померања мандибуле у страну (Ishii & Yamaguchi, 2008). Ресекција и уклањање мишића масетера једне стране, као и ресекција фацијалног нерва који инервише мишић масетер су такође заступљени у литератури као експериментални модели латералне девијације мандибуле (Kitagawa et al., 2002; Miyazaki et al., 2016; Rodrigues et al., 2009). Такође, као један од експерименталних модела наводи се и убризгавање Ботулинум неуротоксина типа А у масетерични мишић једне стране чиме се прекида трансмисија нервних импулса и долази до парализе масетеричног мишића једне стране (Z. Chen et al., 2015).

## 1.3 Ћелијски и молекуларни аспекти динамичне функције ТМЗ

Кондиларна хрскавица има важну улогу у одржавању нормалне функције ТМЗ. Екстрацелуларни матрикс чини мрежа колагених влакана типа II која хрскавици даје затезну чврстоћу, док протеоглици и гликозаминоглици обезбеђују отпорност на притисак. Хондроцити имају битну улогу у развоју и адаптацији хрскавице ТМЗ на екстерне стимулусе, одржавајући баланс између анаболичких и катаболичких процеса (Lotz et al., 1995). У физиолошким условима долази до стварања и ремоделовања екстрацелуларног матрикса, тако што фактори раста, као нпр. трансформирајући фактор раста бета (TGF-beta) стимулишу хондроците на стварање колагена и протеогликана. Са друге стране услед

## УВОД

---

инфламације, синовиоцити луче проинфламаторне цитокине који стимулишу хондроците на стварање азот монооксида (NO), који стимулише хондроците на синтезу матриксних металопроотеиназа (ММР), простогланда Е2 и интерлеукина 6 (IL-6), који инхибирају синтезу протеогликана и узрокују деструкцију хрскавице (Gassner et al., 2000).

Синовијална течност врши лубрикацију ТМЗ, а има и метаболичку и регулаторну функцију, јер се у њој налазе цитокини и фактори раста. Цитокине луче синовиоцити и хондроцити, а према дејству могу се поделити на проинфламаторне и антиинфламаторне цитокине, чији баланс одржава хомеостазу у ТМЗ (Goldring, 2000).

Хронична траума у виду функционалног или парафункционалног преоптерећења ТМЗ доводи до промена на нивоу ћелија, дегенеративних промена и секундарне инфламације, што резултира настанком ТМД (Nakao et al., 2015; E. Tanaka et al., 2008). Механички притисак који трпи ТМЗ код пацијената којима је дијагностикован бруксизам, стимулише експресију гена за ММР и дисинтегрин и металопроотеиназе (ADAMTS) у синовиоцитима типа Б, који својим катаболичким дејством разграђују хрскавицу (Muroi et al., 2007). Такође, под дејством притиска у хондроцитима долази до активације хипоксијом индукованог фактора 1 алфа (HIF-1 $\alpha$ ) који стимулише експресију гена за васкуларни ендотелни фактор раста (VEGF) и његово стварање (Forsythe et al., 1996; Yu et al., 2018). VEGF стимулише регрутовање остеокласта, синтезу ММР, интерлеукина 1 бета (IL-1 $\beta$ ), фактора некрозе тумора алфа (TNF- $\alpha$ ) и NO, што резултира деструктивним процесима у зглобу (Pufe et al., 2004).

Механички притисак у зглобу доводи до повећаног интраартикуларног притиска, хипоксије и по престанку притиска реперфузије ткива из ког се ослобађају слободни радикали. Слободни радикали деполимеризују хијалуронску киселину, чиме смањују вискозност синовијалне течности и њена лубрикантна својства (Grootveld et al., 1991). Деградација хијалуронске киселине доводи до појачане експресије ММР и деструкције хрскавице (Ohno-Nakahara, 2004).

У синовијалној течности ТМЗ пацијената са остеоартритисом утврђене су високе концентрације више проинфламаторних цитокина, међу којима и IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , што указује на њихову улогу у прогресији дегенеративних промена у зглобу (Takahashi et al., 1998). IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  су плејотропни цитокини, који имају значајне улоге у имуним реакцијама, инфламацији, ремоделовању хрскавице и кости, као и одговору на бол. Стимулација IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  синовиоцита типа Б доводи до експресије великог броја гена и стварања хемокина, адхезионих молекула и фактора стимулације колоније (Ogura & Kondoh, 2015). Хемокини стимулишу хемотаксу инфламаторних ћелија преко  $\Gamma$  протеинских рецептора, који се налазе на површини ових ћелија (Comerford et al., 2014). У синовијалним ткивима и течности пацијената са поремећајем диска, остеоартритисом и реуматоидним артритисом је утврђена акумулација инфламаторних ћелија, за које се сматра да имају важну улогу у прогресији инфламаторних и дегенеративних процеса у ТМЗ (Gynther et al., 1997; Segami et al., 2003). Инфламаторне ћелије луче IL-1 $\beta$ , који стимулишу синовиоците на стварање нових проинфламаторних цитокина, IL-6, IL-8, као и експресију VEGF путем транскрипционих фактора, нуклеарног фактора капа Б (NF- $\kappa$ B) и активатора

## УВОД

---

протеина 1 (AP-1) (Kida et al., 2005; Toru Tanaka et al., 2000). IL-6 има важну улогу у специфичном имуном одговору, јер утиче на диференцијацију Т и Б лимфоцита, појачава активност остеокласта и стимулише стварање VEGF (Toshio Tanaka et al., 2014). Ниво IL-6 у синовијалној течности пацијената са поремећајем диска и остеоартритисом корелирају са степеном синовитиса (Nishimura et al., 2002). Инфламаторне ћелије луче и ензиме и продукте оксидативног метаболизма, који деградирају екстрацелуларни матрикс, што доводи до прогресије синовитиса.

TNF- $\alpha$  стимулише стварање гуанозин трифосфат циклохидролазе 1 (GCH1), кључног ензима за синтезу тетрахидробиоптерина (BH4) (Ogura & Kondoh, 2015). BH4 има значајну улогу у патофизиологији хроничног бола, јер стимулише стварање серотонина, допамина, епинефрина и азот монооксида (Yoneyama & Hatakeyama, 2001). Повреда периферног нерва доводи до појачаног стварања GCH1 и синтезе BH4, који се веже за неуралну NO синтазу (nNOS), услед чега долази до повећаног стварања NO, који сензитивише калцијумове канале неурона и проузрокује бол (Latremolier & Costigan, 2011).

*Васкуларни ендотелни фактор раста (vascular endothelial growth factor, VEGF).* Процеси раста и ремоделовања кости, како у физиолошким тако и у патолошким условима, првенствено зависе од стварања нових крвних судова - ангиогенезе. Најзначајнији медијатор ангиогенезе је VEGF који индукује миграцију и пролиферацију ендотелних ћелија и индиректно утиче на стварање нове кости. Наиме, *in vitro* и *in vivo* студије показују да VEGF подстиче процес енхондралне осификације, васкуларизацију хрскавице и формирање субхондралне кости (Niida et al., 1999; D. S. Wang et al., 1997; Zelzer et al., 2002). Промене у функцији мандибуле код пацова, као резултат унилатералне екстракције бочних зуба, доводе до повећаног стварања VEGF у кондилу и стварања кости на страни екстракције, као резултат значајнијег опсега транслационих покрета у кондилу на страни екстракције, у односу на кондил супротне стране (Farias-Neto et al., 2012). Такође, познато је да мишићна активност снажно утиче на процес ремоделовања кости, јер активност скелетних мишића прати појачана ангиогенеза и стварање VEGF (Milkiewicz et al., 2005). Карактеристике екстрацелуларног матрикса кондиларне хрскавице су уско повезане са функцијом VEGF (T. T. Chen et al., 2010; Westergren-Thorsson et al., 2018) и VEGF је значајан за адаптационе промене у ангиогенези кондила (M. Wu et al., 2012). VEGF регулише функцију хондробласта, секрецију фактора раста и цитокина (Ferrara, 2004; Zelzer & Olsen, 2005). VEGF индукован механичким притиском у хондроцитима медијатор је деструктивних процеса у остеоартритису ТМЗ (Mino-Oka et al., 2017; Eiji Tanaka et al., 2005). Штавише, експресија VEGF у хондроцитима и људској зглобној хрскавици је индукована кисеоничним радикалима и азот-монооксидом (Fay et al., 2006). Високе концентрације VEGF су забележене у синовијалној течности и артикулационом диску пацијената са болном дислокацијом диска, што указује на везу између концентрације VEGF и степена дегенеративних промена у ТМЗ, као и на појаву бола (Castorina et al., 2019; Ernberg, 2017).

**Азотмоноксид (nitric oxide, NO).** NO је неуротрансмитер и модулатор укључен у регулацију готово свих физиолошких процеса у организму, а између осталих и у контролу процеса раста и ремоделовања кости и мишића регије ТМЗ. Овај молекул настаје активношћу три изоформе ензима NO синтазе (NOS): ендотелне (eNOS) - конститутивно експримиране у ћелијама костне сржи, остеобластима, остеоцитима, остеокластима и скелетном мишићу; неуралне (nNOS) - конститутивно слабо експримиране у остеоцитима, али зато преобладајуће изоформе у скелетном мишићу и индуцибилне (iNOS) - индуковане у ткивима после стимулације цитокинима у току запаљења (van'T Hof & Ralston, 2001). Показано је да физиолошке концентрације NO, пореклом из eNOS, имају кључну улогу у физиолошкој функцији остеокласта и процесима раста и ремоделовања кости док се високим концентрацијама NO, пореклом iNOS у току запаљења, приписује разградња кости (Ralston, 1997; van'T Hof & Ralston, 2001). У скелетном мишићу доминантна изоформа је nNOS, која је укључена у регулацију ћелијског дисања, а стварање NO пореклом из eNOS и nNOS повећава ангиогенезу стимулишући функцију VEGF у скелетном мишићу (Milkiewicz et al., 2005). Повећан ниво експресије NO у синовијалној течности пацијената са дислокацијом диска указује на његову улогу у патогенези овог поремећаја, а пораст његове експресије на прогресију овог поремећаја (Güven et al., 2015). Важно је напоменути да и у патогенези орофацијалног бола, што иначе представља и најчешћи симптом ТМД, пресудну улогу има стварање NO (Suenaga et al., 2001). Синовијална течност пацијената са остеоартритисом који су се жалили на бол је имала веће концентрације NO у односу на пацијенте код којих бол није био присутан (Takahashi et al., 1999). Lee и сарадници су указали на улогу NO у настанку хиперосетљивости масетеричног мишића на експерименталном моделу бола (Lee et al., 2009). Треба додати и да се управо nNOS придаје најзначајнија улога у централним механизмима настанка повећане осетљивости на бол у току запаљенских стања (J. Wu et al., 2001).

*In vitro* истраживања су показала да фибробласти синовијалне мембране ТМЗ, такође, имају способност стварања NO. На култури хуманих синовијалних ћелија код пацијената са реуматоидним и остеоартритисом, показано је спонтано стварање NO, пореклом iNOS, што има значајну улогу у патогенези ових запаљенских стања (McInnes et al., 1996).

За сада нема података о стварању NO и значају конститутивних NOS, првенствено nNOS, у процесима адаптационих промена у регији ТМЗ у току функционалне латералне девијације мандибуле.

### **1.3.1 Значај оксидативног стреса за функцију мастикаторних мишића и ТМЗ**

Оксидативни стрес представља нарушену равнотежу између стварања слободних кисеоничних радикала, као резултат оксидативних процеса у ћелији, и антиоксидативне заштите, коју чине ензимска (супероксид дизмутаза - SOD, каталаза)

## УВОД

---

и неензимска (глутатион, витамин Е) компонента. У физиолошким условима стварање радикала у остеокластима доприноси њиховој физиолошкој функцији и учествује у процесу раста и ремоделовања кости. С друге стране, појачано стварање радикала и/или смањење антиоксидативне заштите у патолошким стањима, нпр. остеоартритису, има за резултат оштећење функције кости (Petersen et al., 2004). Оксидативни стрес има значајну улогу у настанку ТМД, а претпоставка је да механички стрес доводи до исхемичних промена у ткивима што иницира појачано стварање кисеоничних радикала, који изазивају деградацију хрскавице и тако доприносе дегенеративним променама у ТМЗ (Kawai et al., 2008). Поред тога, доказано је да оксидативни стрес прати и дисфункција у сигнаlima NO, што може утицати на настанак дегенеративних промена у ткивима ТМЗ (E. Tanaka et al., 2008; Yamaza et al., 2004). Наиме, одржавање редокс баланса може бити корисна терапеутска стратегија за зглобне поремећаје (Di Cesare Mannelli et al., 2013; Guillén et al., 2008). Од свих ензима антиоксидативне заштите, супероксид дизмутаза има кључну улогу у контроли нивоа кисеоничних радикала у кости, чија смањена експресија и активност појачава оксидативни стрес у току остеоартритиса (Scott et al., 2010). Такође, смањење експресије SOD прати прогресија ТМД (Güven et al., 2007). SOD контролише и ниво азотних радикала што доводи до смањења њихове целуларне токсичности (Y. Wang et al., 2018). За сада нема података о степену оксидативног стреса, као ни о антиоксидативном статусу у ткивима регије ТМЗ у току функционалне латералне девијације мандибуле.

---

## 2. РАДНА ХИПОТЕЗА

Експериментално изазвана латерална девијација мандибуле на моделу пацова у периоду раста доводи до промена у расту и морфологији целе мандибуле, али и до промена у синовијалној мембрани и масетеричном мишићу ТМЗ које су на ћелијском нивоу праћене повећањем експресије VEGF, nNOS и активности ензима антиоксидативне заштите.

---

### 3. ЦИЉЕВИ СТУДИЈЕ

1. Испитати морфометријске промене у расту и развоју мандибуле линеарним и ангуларним мерењем реконструисаних 3Д модела, применом компјутеризоване томографије, на радној и балансној страни ТМЗ пацова са експериментално изазваном девијацијом мандибуле и у односу на контролну групу.
2. Испитати хистоморфометријске параметре кости кондила радне и балансне стране ТМЗ пацова са експериментално изазваном девијацијом мандибуле и упоредити их са контролном групом, применом хистолошке анализе и микрокомпјутеризоване томографије.
3. Одредити концентрацију VEGF у масетеричном мишићу, синовијалној мембрани и кондилу радне и балансне стране ТМЗ пацова са експериментално изазваном латералном девијацијом мандибуле и упоредити са контролном групом.
4. Испитати активност SOD у масетеричном мишићу, синовијалној мембрани и кондилу радне и балансне стране ТМЗ пацова са експериментално изазваном латералном девијацијом мандибуле и упоредити са контролном групом.
5. Одредити концентрацију nNOS у масетеричном мишићу и синовијалној мембрани радне и балансне стране ТМЗ пацова са експериментално изазваном латералном девијацијом мандибуле и упоредити са контролном групом.
6. Компаративном анализом испитати повезаност промена концентрација VEGF, nNOS и инхибиторне активности SOD са хистолошким и морфометријским променама на радној и балансној страни ТМЗ експерименталне групе пацова са девијацијом мандибуле, као и у контролној групи пацова у одсуству девијације мандибуле.

---

## 4. МЕТОДОЛОГИЈА

### 4.1 Експерименталне животиње

Експериментом је обухваћено 60 пацова (30 пацова у експерименталној и 30 у контролној групи), Вистар соја, мушког пола, старости 35 дана и тежине 50-70g, из одгајивачнице Војномедицинске академије, Београд. Ради спровођења експеримента, сви пацови су били смештени у професионалној установи за рад са експерименталним животињама (Факултет ветеринарске медицине, Универзитет у Београду, Клиника за хирургију), у контролисаној средини са контролисаном исхраном (пелетираним гранулама) и дневном професионалном негом. У сваком кавезу су била смештена по три пацова. Експеримент је одобрен од стране Министарства пољопривреде и заштите животне средине (бр. 323-07-07812/2014-05/4) и Етичког комитета Стоматолошког факултета, Универзитета у Београду (бр. 36/12) и урађен је по принципу *Добре лабораторијске праксе* и принципа Европске конвенције за заштиту животиња које се користе у експериментима и за друге научне сврхе (ЦоЕ-ЕТС 123).

Експерименталну групу су чинили пацови ( $n = 30$ ) којима је изазвана латерална девијација мандибуле поставком нагривног гребена на горње секутиће пацова у току опште анестезије. Пацовима у контролној групи ( $n=30$ ) није постављен нагривни гребен, храњени су и прањени као и пацови експерименталне групе у истом опсервационом периоду од 4 недеље, што одговара периоду интензивног раста и развоја пацова, после чега су жртвовани и узети су потребни узорци за даље анализе.

Пацови су уведени у општу анестезију апликовањем 75 mg/kg кетамин хидрохлорида са 5 mg/kg ксилазином интраперитонеално и у току интервенције се вршио мониторинг параметара виталних функција. На горње секутиће пацова постављен је нагривни гребен, који су животиње носиле 4 недеље. Након интервенције пацови су смештени у кавезе, контролисани и храњени гранулама претходно размекшаним у води, како би се олакшала њихова исхрана. Здравствено стање пацова (понашање, узимање хране, воде, уринирање, дефекација), као и то да ли нагривни гребен стоји на зубима је проверавано сваког дана три пута дневно. После четири недеље од момента поставке нагривног гребена пацови експерименталне и контролне групе су жртвовани високом дозом анестетика.

У првој серији експеримената, одмах по жртвовању, узимани се узорци целе главе кондила и синовијалне мембране, као и узорци дебљине 5mm из средине површинског слоја масетеричног мишића радне и балансне стране ТМЗ-а (15 пацова из експерименталне и 15 пацова из контролне групе) ради имуноесејске анализе. Процедура узимања узорака меког ткива је изведена помоћу микро-хируршких инструмената (Nu-Friedy micro-surgical instruments, Chicago, USA), који су посебно дизајнирани за минимално инвазивну дисекцију и сечење меких ткива. Сви узорци су тренутно замрзнути у течном азоту и чувани на  $-70^{\circ}$  до момента спровођења анализа.

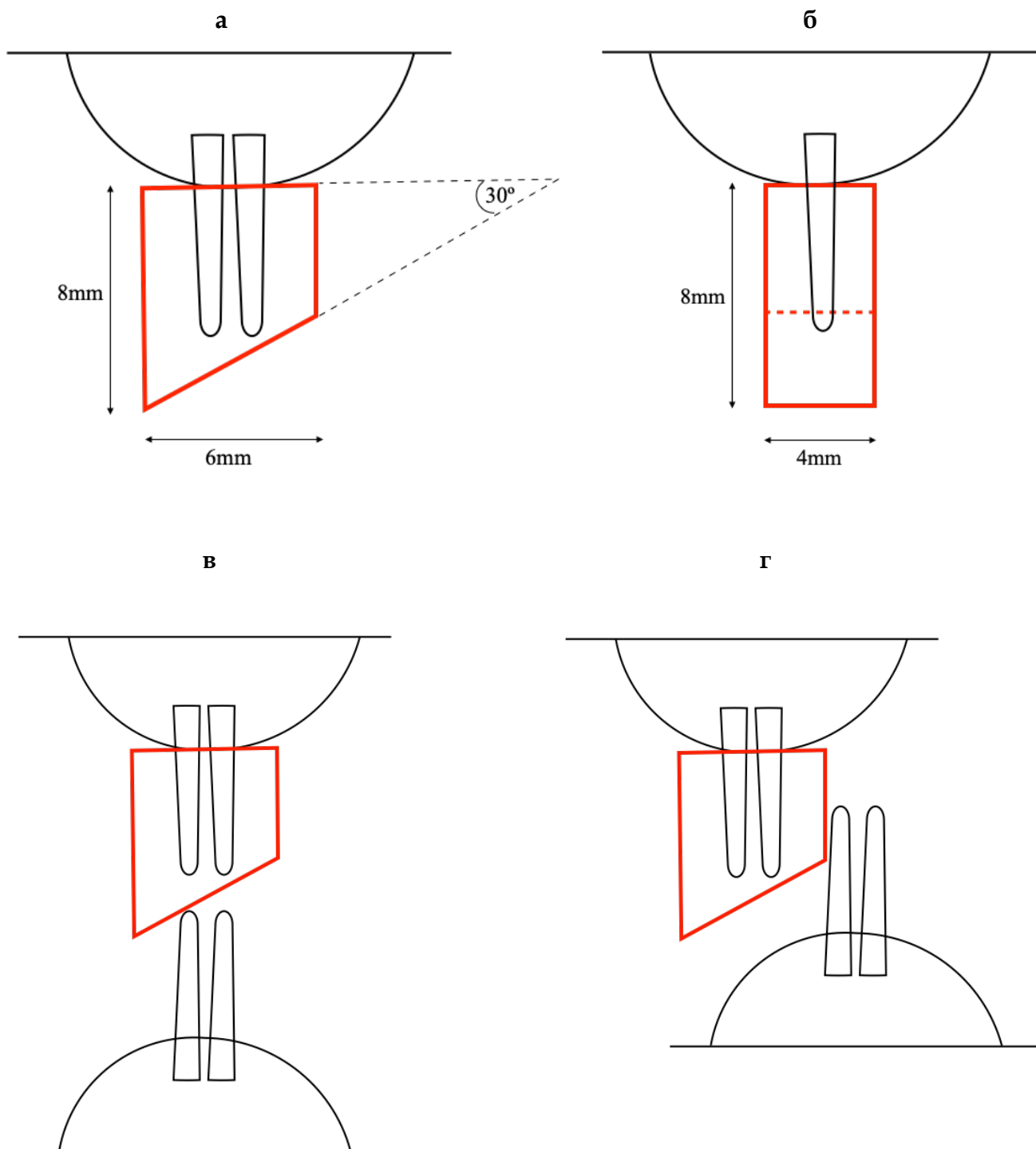


У другој серији експеримената, одмах по жртвовању, лобање пацова (15 пацова из експерименталне и 15 пацова из контролне групе) су снимане компјутеризованом томографијом (СТ), а затим су узимани узорци кондила мандибуле (радне и балансне стране) за хистолошку анализу и снимање микрокомпјутеризованом томографијом (micro CT).

## 4.2 Експериментални модел латералне девијације

Нагрини гребен је направљен од самовезујућег акрилата, димензија 8 mm x 6 mm x 4 mm, са косином која са трансверзалном равни заклапа угао од 30° (Слика 2). Централни секутићи су припремљени нагринијем 37% фосфатном киселином у трајању од 30 секунди, потом је уследило испирање и посушивање зуба, наношење бонда на зубе и светлосна полимеризација, а затим стављање композита у нагрини гребен, постављање на зубе и светлосна полимеризација из два правца у трајању од по 20 секунди.

Нагрини гребен који је причвршћен за горње централне секутиће пацова доводи до функционалне латералне девијације мандибуле приликом мастикације. Приликом затварања уста долази до контакта доњих секутића пацова са нагриним гребеном и мандибула скреће у леву страну, која је дефинисана као радна страна, док је супротна страна дефинисана као балансна страна латералне девијације мандибуле (Слика 2 и 3).



**Слика 2.** Шема акрилатног нагривног гребена у устима пацова из фронталне (а) и сагиталне пројекције (б), у стању мировања (в) и при загрижају (г).

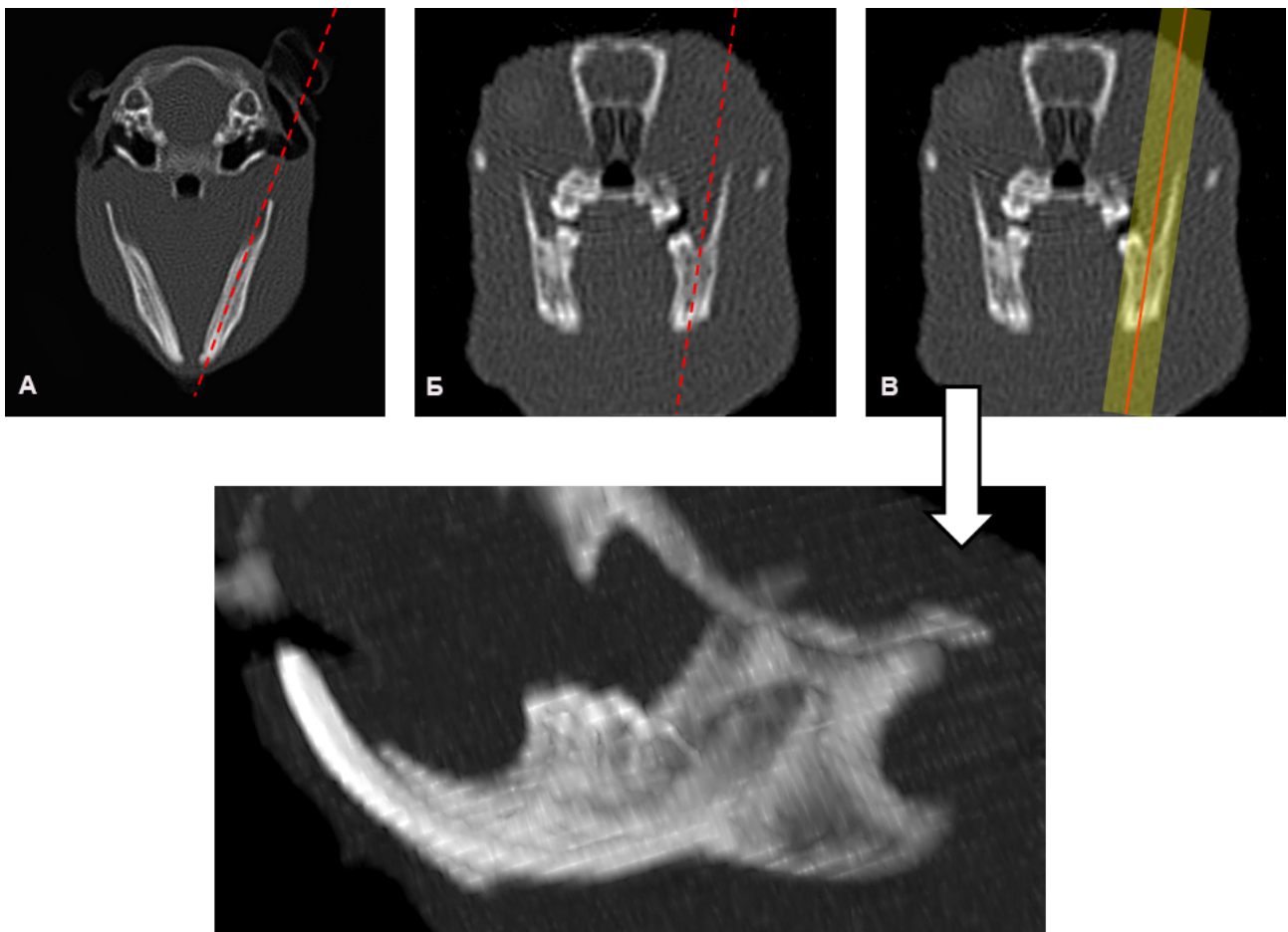


**Слика 3.** Пацов експерименталне групе са постављеним нагризним гребеном на крају експерименталног периода.

## 4.3 Компјутеризована томографија

Радиолошки преглед доњих вилица пацова из експерименталне и контролне групе обављен је на апарату за компјутеризовану томографију (СТ) Siemens Somatom Sensation 16 (Минхен, Немачка). Пацови су позиционирани тако да су вентралном страном били ослоњени на сто СТ апарата, а кранијалним полом ближи гентрију апарата. Томографисање је обављено у серији трансверзалних пресека дебљине 1 mm и у прозору за кост. Јачина струје рендгенске цеви је износила 120 mAs, док је напон у цеви имао вредност 120 kV. На овај начин добијени сирови подаци су коришћењем СТ стандардних алгоритама реконструисани у пресеке дебљине 0,6 mm. Наведени СТ пресеци су учитавани у 3D MPR софтвер (multiplanar reformation) за реформацију СТ слике у којем су издвајане референтне СТ слике за мерење десне и леве стране мандибуле.

Центар пресека референтних равни је подешен на највентралнију тачку на рамусу мандибуле, која је представљала тангенту повучену кроз тачку Гонион (Got). Прва раван пресека је подешена кроз тачке Got и Ментон (Me) на аксијалном СТ пресеку (Слика 4А). На одговарајућој фронталној равни је подешена друга раван пресека која је повезивала Got и коронаидни наставак (Слика 4Б). На овај начин добијени СТ пресек посматран је у MIP (maximum intensity projection) алгоритму (Слика 4В) са циљем да се визуализује читава дебљина мандибуле у овом сегменту (Слика 4).



**Слика 4.** СТ пресеци; (А) Прва равна пресека кроз G01 и Me на аксијалном пресеку; (Б) Друга равна пресека кроз G01 и коронаидни наставкак на фронталном пресеку; (В) СТ пресек у MIP алгоритму.

## Параметри мерења на СТ слици

На добијеним МIP СТ сликама мерена су (Слика 5):

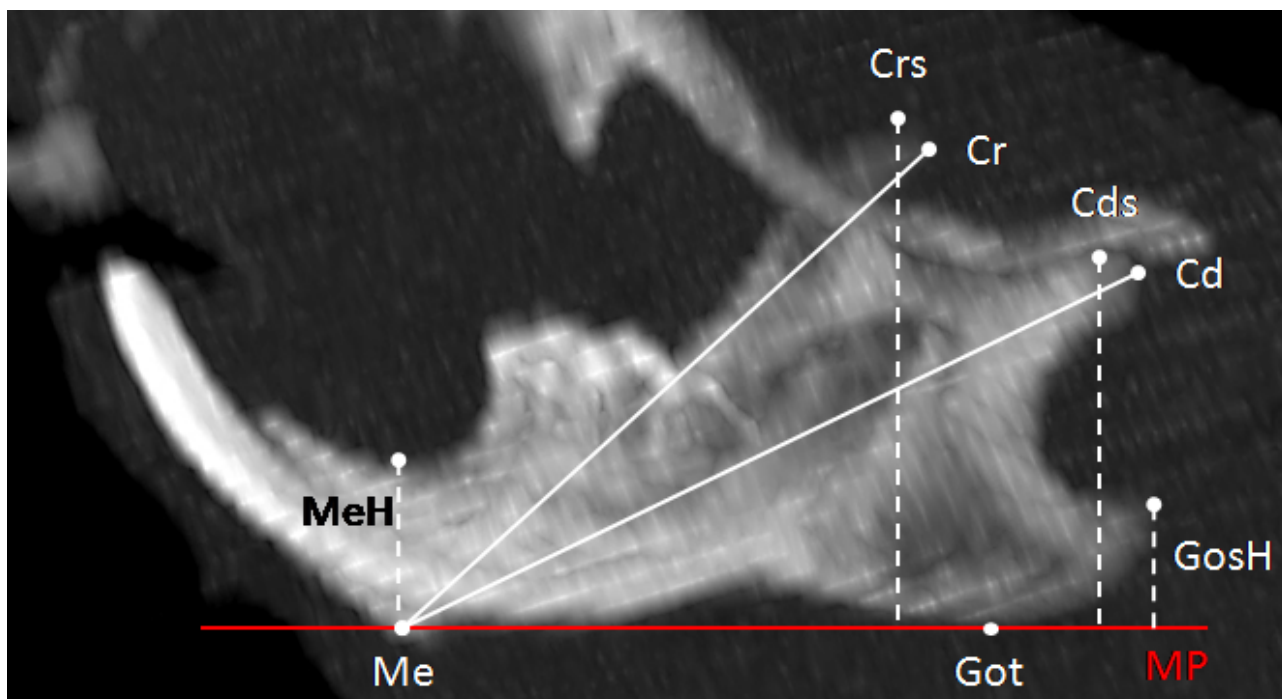
- а) линеарна растојања у сагиталном правцу
- **Предња дужина мандибуле (Cr-Me)** - дистанца између најпостериорније тачке на короноидном наставку (Cr) и тачке ментон (Me);
  - **Задња дужина мандибуле (Cd-Me)** - растојање између најпостериорније тачке на кондиларном наставку мандибуле (Cd) и Me ;
  - **Дужина корпуса мандибуле (Go-Me)** - дистанца између тачака гонион (Go) и Me;
- б) линеарна растојања у вертикалном правцу
- **Предња висина рамуса мандибуле (CrsH)** - растојање између најсупериорније тачке на короноидном наставку (Crs) и мандибуларне равни (MP);
  - **Задња висина рамуса мандибуле (CdsH)** - растојање између најсупериорније тачке на кондиларном наставку (Cds) и MP;
  - **Висина предњег дела мандибуле (MeH)** - вертикално растојање од тачке Me, управно на MP;
  - **Висина ангулуса мандибуле (GosH)** - растојање од најсупериорније тачке на ангулусу мандибуле (Gos) наниже до MP.

Пресеци добијени МIP реконструкцијом су коришћени и за одређивање ангуларних мера (Слика 6):

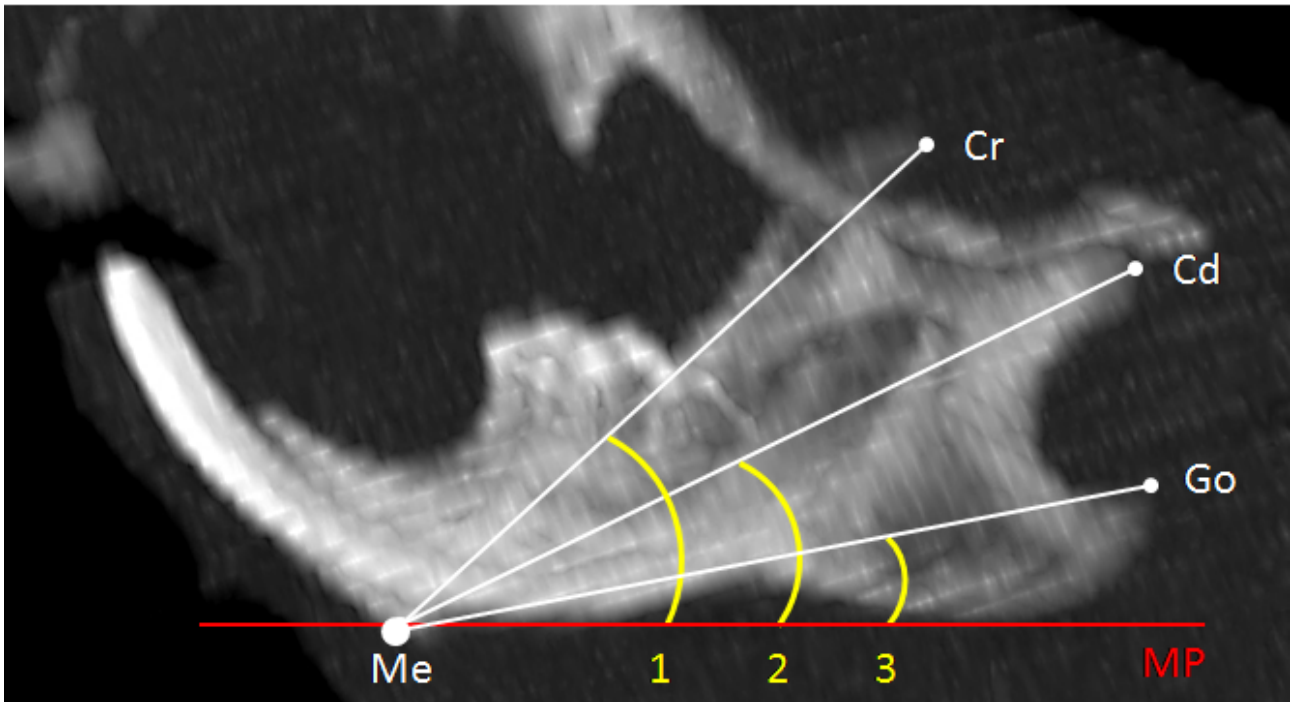
- **Угао Cr-Me-MP** – угао који заклапа короноидни наставак са мандибуларном равни;
- **Угао Cd-Me-MP** - угао између кондиларног наставка и мандибуларне равни;
- **Угао Go-Me-MP** – угао који заклапа ангулус мандибуле са мандибуларном равни.

На 3D MPR софтверу СТ апарата вршена су одговарајућа мерења мандибуле пацова у аксијалној равни (Слика 7):

- **Угао Cda-S-ML** – угао између медијалне линије (ML), симфизалне тачке (S) и средине кондила (Cda).

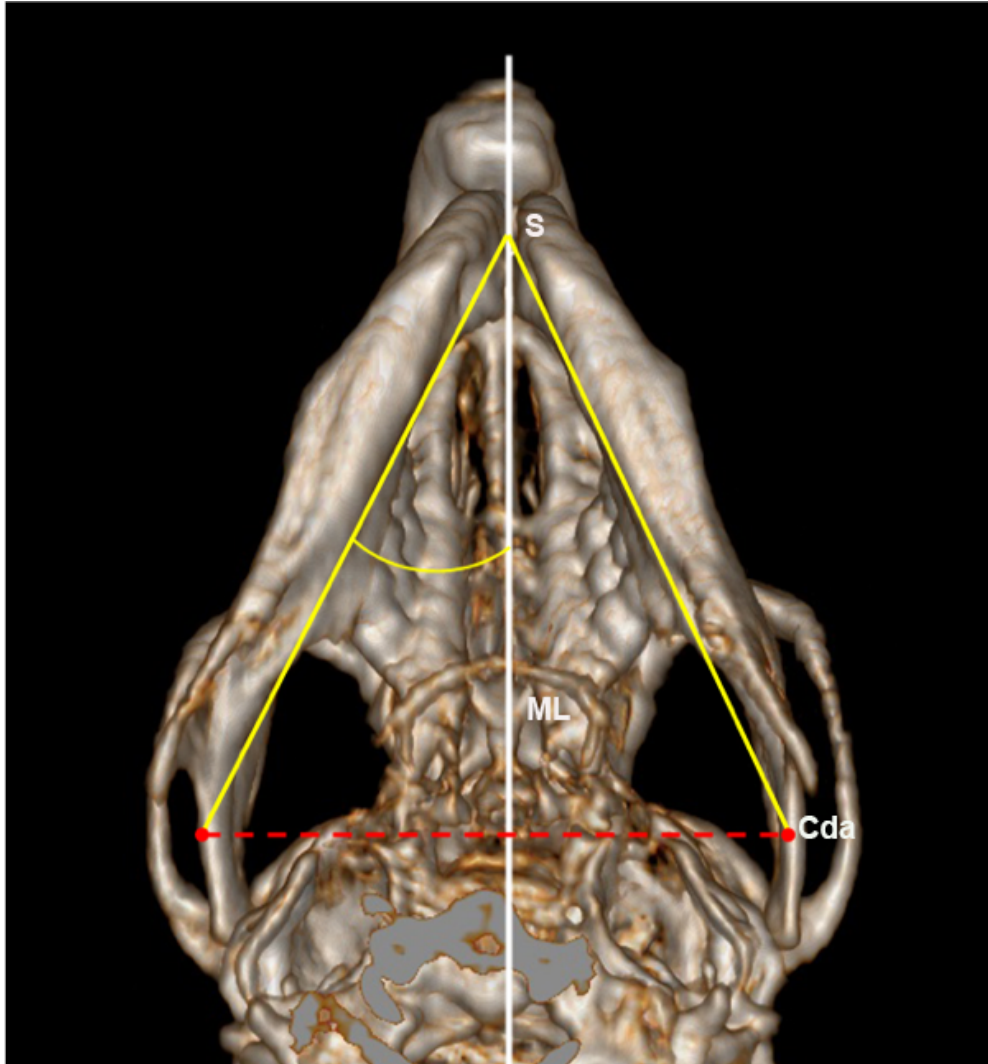


**Слика 5.** MIP CT слика мандибуле пацова са линеарним мерењима; CrMe - предња дужина мандибуле; CdMe - задња дужина мандибуле; GoMe - дужина корпуса мандибуле; CrsH (Crs-MP) - предња висина рамуса мандибуле; CdsH (Cds-MP) - задња висина рамуса мандибуле; MeH (Me-MP) - висина предњег дела мандибуле; GosH (Gos-MP) - висина ангулуса мандибуле.



**Слика 6.** MIP CT слика лобање пацова са ангуларним мерењима; CrMeMP – угао између коронаидног наставка и мандибуларне равни; CdMeMP – угао између кондиларног наставка и мандибуларне равни; GoMeMP – угао између ангулуса мандибуле и мандибуларне равни.

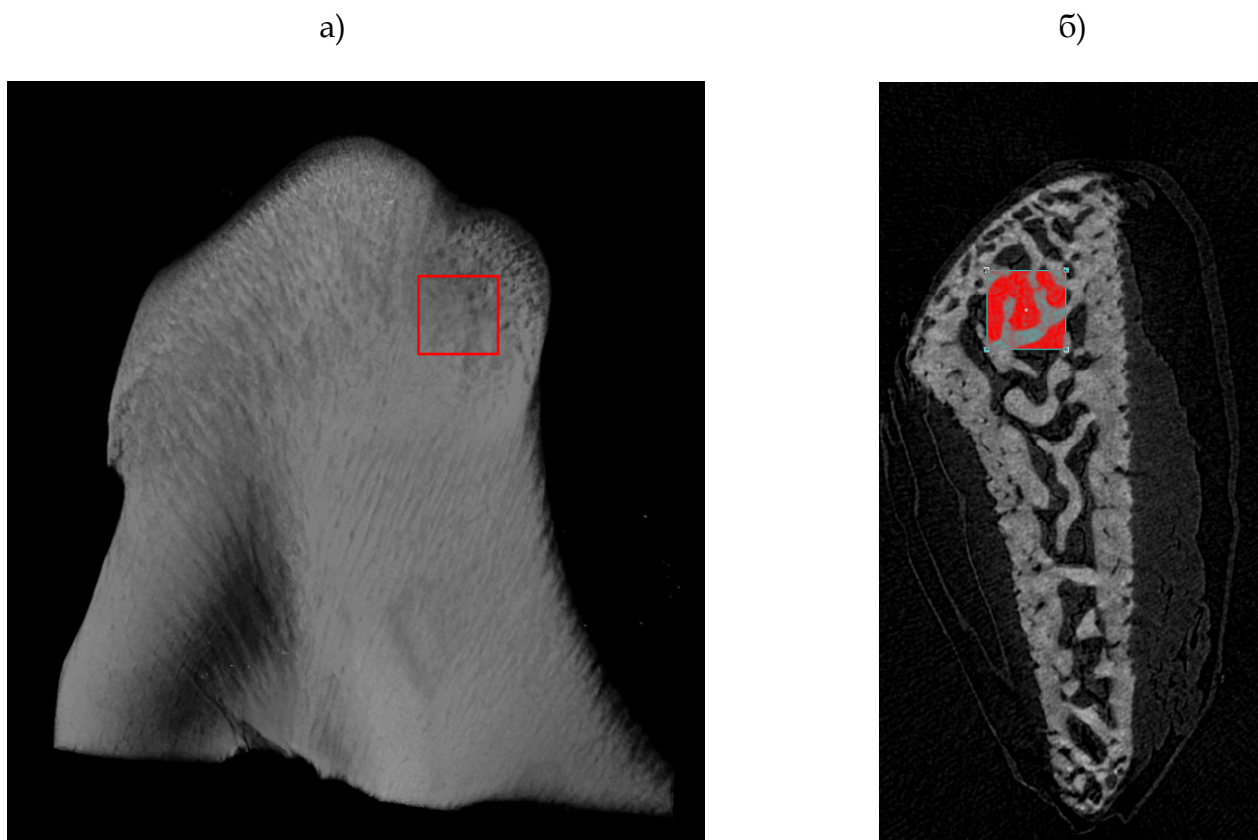




Слика 7. Приказ реконструисане лобање пацова из аксијалне пројекције. S - симфизална тачка; ML - медијална линија; Cda - центар главе кондила из аксијалне пројекције.

## 4.4 Микрокомпјутеризована томографија кондила ТМЗ (micro CT)

Узорци кондила су скенирани применом микрокомпјутеризоване томографије (SkyScan 1172 x/raу Microtomography, SkyScan, Kontich, Belgium) са параметрима подешеним на 45 kV, 222  $\mu$ A, временом експозиције од 700 ms, резолуцијом од 5  $\mu$ m, уз коришћење алуминијумског филтера дебљине 0,5 mm, ротацијом од 180° са кораком од 0,4° и просечним фрејмом од 2. Урађена је 3Д реконструкција слика уз помоћ NRecon v.1.6.9.8. са корекцијом отврдњавања снопа од 0%, корекцијом кружних артефаката од 15% и без додатних корекција јасности слике, а за даље анализе коришћен је CTAн 1.14.4.1 софтвер. Два региона су дефинисана: први, који је обухвата целу главу кондила и други, који представља коцку величине 5  $\mu$ m x 5  $\mu$ m x 5  $\mu$ m у постериорном региону кондила (Слика 8).



**Слика 8.** а) Тродимензионална реконструкција кондила доње вилице пацова у сагиталној равни добијена уз помоћ микрокомпјутеризоване томографије. б) Фонтални пресек реконструисаног кондила доње вилице пацова. Коцка величине 5  $\mu$ m x 5  $\mu$ m x 5  $\mu$ m у постериорном региону кондила.

# МЕТОДОЛОГИЈА

---

Праг је постављен на минималних 68 и максималних 255, и следећи трабекуларни морфометријски параметри су израчунати:

- **Однос коштаног и ткивног волумена ( $BV/TV$ , %)** – део ткивног волумена који испуњава кост;
- **Дебљина коштаних гредица ( $Tb. Th$ ,  $\mu m$ )** – средња вредност дебљине коштаних гредица;
- **Раздвојеност коштаних гредица ( $Tb. Sp$ ,  $\mu m$ )** – средња вредност раздвојености коштаних гредица, односно ширина шупљине коштане сржи;
- **Број коштаних гредица ( $Tb. N$ ,  $1/\mu m$ )** – број коштаних гредица по јединици дужине мереног ткива;
- **Степен конвекности - конкавности коштаних гредица ( $Tb. Pf$ ,  $mm$ )** - обрнути индекс повезаности коштаних гредица, односно индекс конвекности или конкавности површине кости. Конвексност површине указује на неповезане коштане структуре, док конкавност на добру повезаност коштаних структура;
- **Структурални индекс модела коштаних гредица ( $SMI$ )** – заступљеност плочастих и штапићастих структура у 3Д структури мереног ткива. Вредност  $SMI$  која се искључиво састоји из плочастих структура је 0, а за кост која се састоји из штапићастих структура је 3 (An et al., 2017);
- **Степен анизотропије ( $DA$ )** - мера 3Д асиметрије, показује да ли су ткива изотропна или анизотропна. Вредност  $DA$  од 1 карактерише изотропне структуре, а вредности  $DA$  веће од 1 анизотропне структуре;
- **Фрактална димензија ( $FD$ )** - индикатор комплексности површине кости, који квантификује како површина кости испуњава простор;
- **Тотална порозност ( $Por\ tot$ , %)** - проценат волумена затворених ( $Por\ cl$ ) и отворених пора ( $Por\ op$ ) у односу на волумен мереног ткива;
- **Отворена порозност ( $Por\ op$ , %)** – проценат волумена отворених пора у односу на волумен мереног ткива;
- **Затворена порозност ( $Por\ cl$ , %)** - проценат волумена затворених пора у односу на волумен кости са волуменом затворених порама;
- **Густина повезаности пора ( $Conn. Dn$ ,  $1/\mu m^3$ )** - број конекција између пора по јединици запремине ткива.

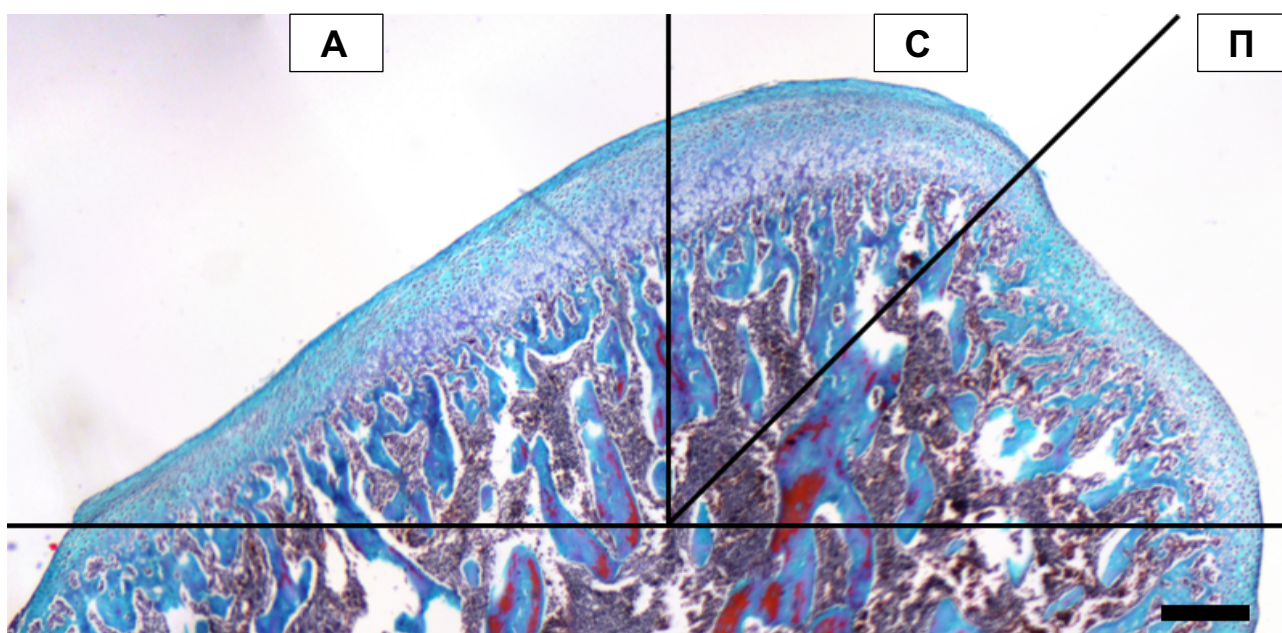
## 4.5 Хистолошка и хистоморфометријска анализа кондила ТМЗ

Узорци кондила су држани у 4% формалдехиду (у 0,1 М фосфатног пуфера, рН 7,2) 48 сати. Кондили су декалцификовани у мрављој киселини, потом испрани текућом водом и постепено дехидратисани кроз серију раствора алкохола. Узорци су потом укалушљени у парафинске блокове, сечени на сагиталне пресеке дебљине 4  $\mu\text{m}$  помоћу микротоме (Leica SM2000R, Leica Microsystems, Wetzlar, Germany). Три сагитална пресека у близини медиолатералног центра кондила су коришћена за даље анализе (Fuentes et al., 2003; C. Liu et al., 2007). Пресеци су депарафисани у ксилолу, стављени на плочице и бојени Голднеровом методом. Овом методом једра ћелија се боје плавом бојом, минерализована кост зеленом бојом, неминерализована кост наранџасто-црвеном бојом, а хрскавица љубичастом бојом.

Хистолошки препарати су посматрани под увећањем 40x-400x уз помоћ микроскопа (Leitz Labor Lux S Fluorescence Microscope, Ernst Leitz Wetzlar GmbH, Germany). Дигиталним апаратом у боји (Leica DFC295, Germany) су снимане 2Д слике и спојене у једну слику за сваки хистолошки пресек, а потом су слике анализирани уз помоћ софтвера (Leica University Suite, version 4.3, Leica Microsystems, Germany). Глава кондила је мерена од хоризонталне линије која је повезивала најизбоченији део предње и задње стране главе кондила, и подељена је на три региона: антериорни, супериорни и постериорни регион (Слика 9) (Ikeda et al., 2014).

Сви резултати хистоморфометријске анализе су исказани у процентима:

- хрскавица (површина хрскавице/мерена површина главе кондила);
- новоформирана кост (површина новоформиране кости/мерена површина субхондралне кости);
- шупљина коштане сржи (површина шупљине коштане сржи/мерена површина субхондралне кости).



**Слика 9.** Сагитални пресек кондила бојен Голднеровом методом под увељичањем 40х. Скала = 300  $\mu\text{m}$ . А - антериорни регион; С - супериорни регион; П - постериорни регион.

## 4.6 ELISA и спектрофотометрија

### 4.6.1 Квантитативно одређивање VEGF у узорцима масетеричних мишића, кондила и синовијалних мембрана ТМЗ имуноесејском методом - ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

Прикупљени узорци синовијалних мембрана и масетеричних мишића су машински хомогенизовани у раствору за лизу ткива (CellLytic MT Mammalian Tissue Lysis Reagent, Sigma-Aldrich, USA). Након центрифугирања супернатант је коришћен у даљем експерименту. Узорци кондила су припремљени поступцима деминерализације (1,2 М НСL на 4°C, током ноћи), екстракције (6 М гуанидин НСL+100 ml Tris+ 0,125 М ЕDТА, на 4°C, 72 сата) и преципитације (ацетон) протеина.

Применом комерцијалног ELISA кита (Ray Bio® Rat VEGF ELISA Kit, Ray Biotech, Inc., USA) је одређена концентрација VEGF у узорцима, према упутству произвођача.

### **4.6.2 Квантитативно одређивање nNOS у масетеричним мишићима и синовијалним мембранама имуноесејског методом - ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)**

Узорци синовијалне мембране и масетеричног мишића су машински хомогенизовани у фосфатном пуферу (phosphate buffered saline - PBS), центрифугирани и издвојен је супернатант у коме је одређен ниво nNOS применом комерцијалног ELISA кита (ELISA Kit for Nitric Oxide Synthase 1, Neuronal (Rat), USCN Life Science Inc, USA), према упутству произвођача.

### **4.6.3 Спектрофотометријско одређивање инхибиторне активности SOD у масетеричним мишићима, кондилима и синовијалним мембранама ТМЗ**

У супернатантима хомогенизованих ткива и узорцима деминерализоване и екстраховане кости кондила је одређена инхибиторна активност SOD ензима (SOD Assay Kit, Sigma Aldrich, USA).

## **4.7 Статистичка обрада**

Резултати мерења су изражени као средње вредности  $\pm$  стандардна девијација. Нормалност расподеле података је утврђена Колмогоров Смирнов тестом. Међугрупа поређења су испитана анализом варијансе (ANOVA) и Bonferroni post hoc тестом. Све анализе су вршене помоћу SPSS статистичког пакета (SPSS 18.0, IBM Statistics, USA) и  $p < 0,05$  се сматрало статистички значајним.

---

## 5. РЕЗУЛТАТИ

### 5.1 СТ анализа

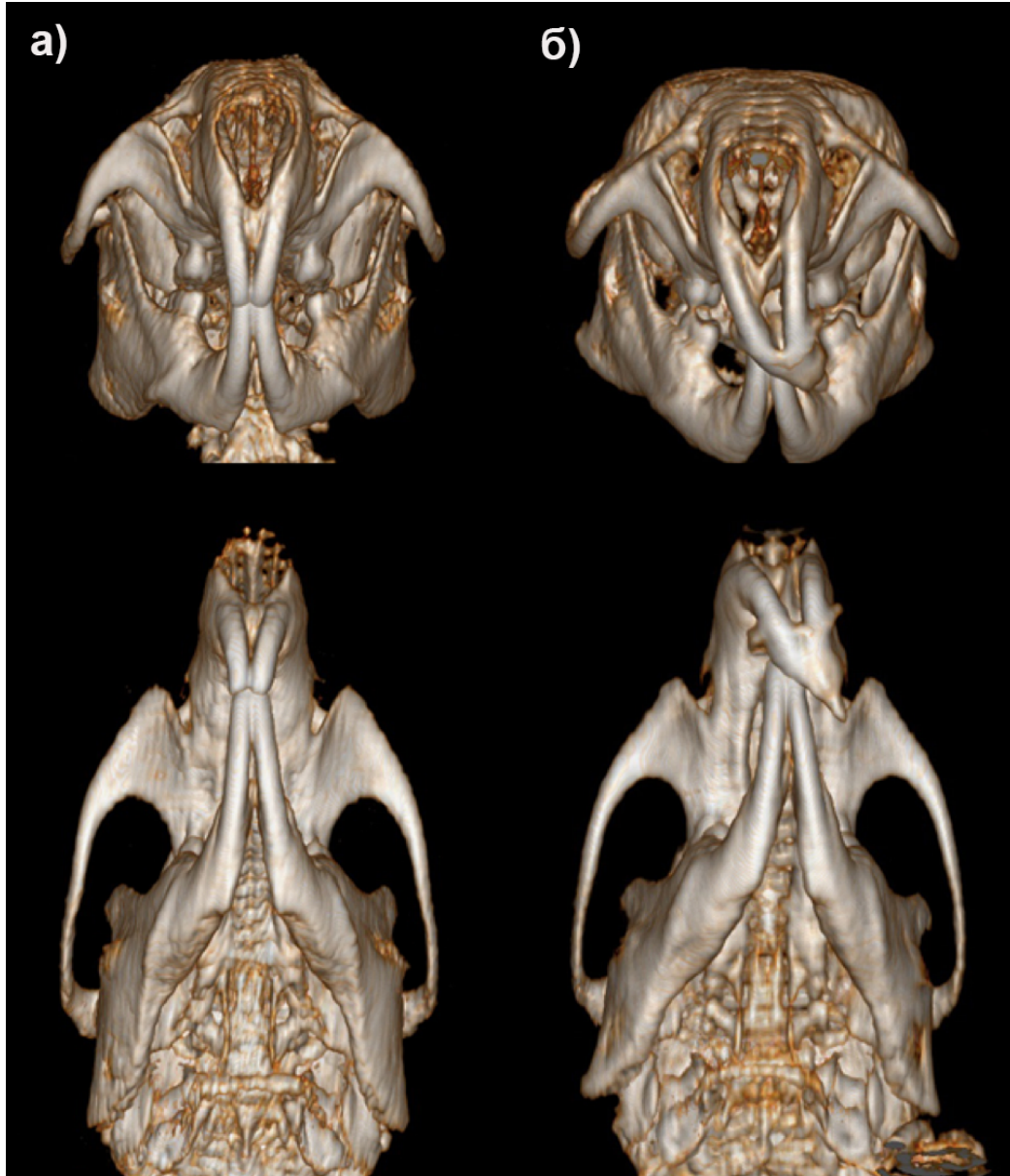
Слике реконструисане лобање пацова из фронталне и аксијалне пројекције указују на латералну девијацију мандибуле и асиметрију у морфологији мандибуле експерименталних пацова (Слика 10).

#### 5.1.1 Линеарна мерења лобање пацова

Линеарна мерења су показала да су предња (CrMe) и задња дужина мандибуле (CdMe) мање код експерименталних пацова у поређењу са пацовима контролне групе, а веће на балансној страни у односу на радну страну. Дужина корпуса мандибуле (GoMe) је мања код пацова експерименталне групе у односу на контролну групу, без значајне разлике између радне и балансне стране (Табела 2). Предња (CrsH) и задња висина рамуса мандибуле (CdsH) су мање код експерименталних пацова у поређењу са пацовима контролне групе, са статистички значајно већом вредности задње висине рамуса мандибуле на радној страни у односу на балансну страну. Висина предњег дела мандибуле (MeH) је мања код пацова експерименталне групе у односу на контролну групу, док нема статистички значајне разлике у вредности висине ангулуса мандибуле (GosH) између група (Табела 3).

#### 5.1.2 Ангуларна мерења лобање пацова

Ангуларна мерења указују да су највеће вредности углова Cr-Me-MP и Cd-Me-MP забележене на радној страни, а најмање на балансној страни пацова експерименталне групе. Вредност угла Go-Me-MP је већа на радној страни мандибуле пацова експерименталне групе у односу на балансну страну и пацове контролне групе. Вредност Cd-S-ML угла је најмања на радној страни, без статистички значајне разлике између вредности на балансној страни мандибуле експерименталног пацова и пацова контролне групе (Табела 4).



**Слика 10.** Реконструисана лобања пацова контролне групе (а) из фронталне и аксијалне пројекције и пацова експерименталне групе (б).



## РЕЗУЛТАТИ

---

**Табела 2.** Сагитална линеарна мерења лобање пацова на радној и балансној страни мандибуларне девијације експерименталних пацова, као и пацова у контролној групи

Линеарна мерења (mm)	Група	Мерења (средња вредност±СД)	<i>p</i>
Cr-Me	Контрола	19,72 ± 0,79 <sup>а</sup>	а,б < 0,001**
	РС	17,45 ± 0,92 <sup>б</sup>	б,в 0,029*
	БС	18,29 ± 0,81 <sup>в</sup>	а,в < 0,001**
Cd-Me	Контрола	22,36 ± 0,66 <sup>а</sup>	а,б < 0,001**
	РС	20,34 ± 0,76 <sup>б</sup>	б,в 0,018*
	БС	21,12 ± 0,80 <sup>в</sup>	а,в < 0,001**
Go-Me	Контрола	20,57 ± 0,69 <sup>а</sup>	а,б < 0,001**
	РС	18,48 ± 0,96 <sup>б</sup>	0,092
	БС	19,14 ± 0,73 <sup>в</sup>	а,в < 0,001**

CrMe - предња дужина мандибуле; CdMe - задња дужина мандибуле; GoMe - дужина корпуса мандибуле; РС - радна страна; БС - балансна страна.

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

## РЕЗУЛТАТИ

**Табела 3.** Вертикална линеарна мерења лобање пацова на радној и балансној страни мандибуларне девијације експерименталних пацова, као и пацова у контролној групи

Линеарна мерења (mm)	Група	Мерења (средња вредност±СД)	<i>p</i>
CrsH	Контрола	14,19 ± 0,62 <sup>а</sup>	а,б <0,001**
	РС	12,89 ± 0,61 <sup>б</sup>	б,в 0,162
	БС	12,46 ± 0,51 <sup>в</sup>	а,в < 0,001**
CdsH	Контрола	12,00 ± 0,43 <sup>а</sup>	а,б < 0,001**
	РС	10,95 ± 0,44 <sup>б</sup>	б,в 0,026*
	БС	10,51 ± 0,43 <sup>в</sup>	а,в < 0,001**
MeH	Контрола	4,96 ± 0,27 <sup>а</sup>	а,б < 0,015*
	РС	4,63 ± 0,31 <sup>б</sup>	б,в 1,000
	БС	4,58 ± 0,34 <sup>в</sup>	а,в 0,004*
GosH	Контрола	3,36 ± 0,24	
	РС	3,30 ± 0,38	0,207
	БС	3,14 ± 0,42	

CrsH - предња висина рамуса мандибуле; CdsH - задња висина рамуса мандибуле; MeH - висина предњег дела мандибуле; GosH - висина ангулуса мандибуле; РС - радна страна; БС - балансна страна.

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

## РЕЗУЛТАТИ

**Табела 4.** Ангуларна мерења лобање пацова на радној и балансној страни мандибуларне девијације експерименталних пацова, као и пацова у контролној групи

Ангуларна мерења (°)	Група	Мерења (средња вредност±СД)	<i>p</i>
	Контрола	44,43 ± 0,78 <sup>а</sup>	а,б < 0,001**
Cr-Me-MP	РС	44,64 ± 1,30 <sup>б</sup>	б,в 0,029*
	БС	42,32 ± 1,30 <sup>в</sup>	а,в < 0,001**
	Контрола	27,54 ± 0,62 <sup>а</sup>	а,б < 0,001**
Cd-Me-MP	РС	28,25 ± 1,23 <sup>б</sup>	б,в 0,018*
	БС	26,09 ± 1,01 <sup>в</sup>	а,в < 0,001**
	Контрола	7,55 ± 0,70 <sup>а</sup>	а,б < 0,001**
Go-Me-MP	РС	11,00 ± 1,79 <sup>б</sup>	б,в 0,092
	БС	8,54 ± 1,25 <sup>в</sup>	а,в < 0,001**
	Контрола	33,90 ± 2,83 <sup>а</sup>	а,б 0,026*
Cda-S-ML	РС	30,13 ± 4,34 <sup>б</sup>	б,в 0,004
	БС	34,82 ± 3,91 <sup>в</sup>	а,в 1,000

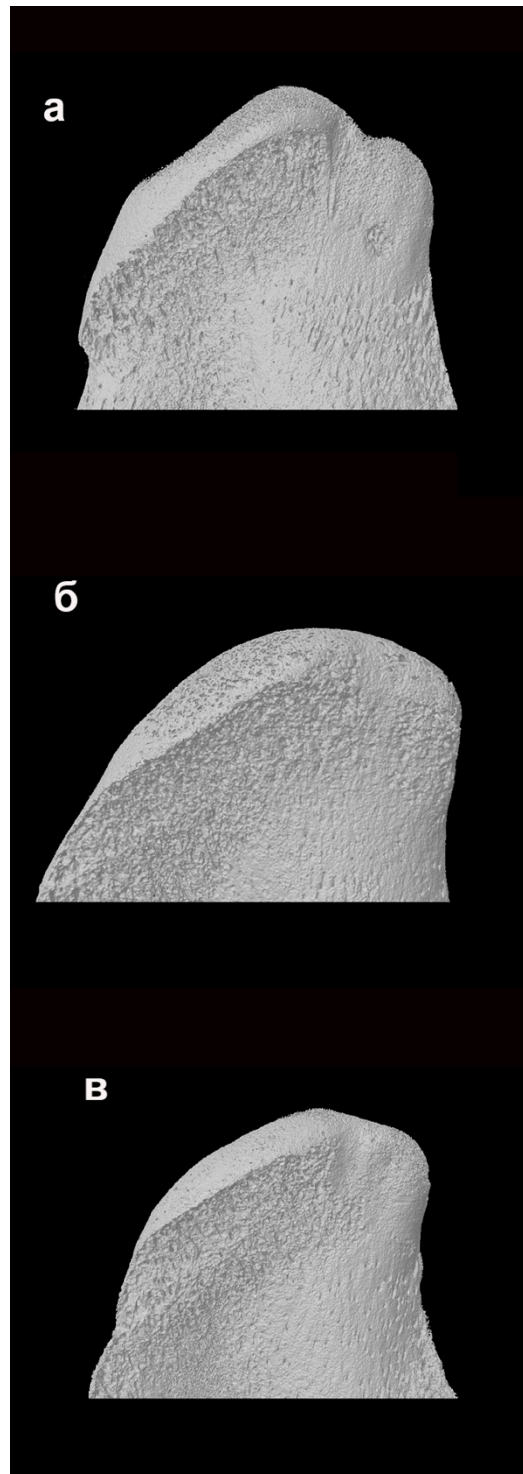
CrMeMP – угао који заклапа короноидни наставак са мандибуларном равни; CdMeMP – угао који заклапа кондиларни наставак са мандибуларном равни; GoMeMP - угао који заклапа ангулус мандибуле са мандибуларном равни; CdaSML – угао који заклапа линија која повезује симфизалну тачку и центар главе кондила са средњом линијом; РС - радна страна; БС - балансна страна.

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

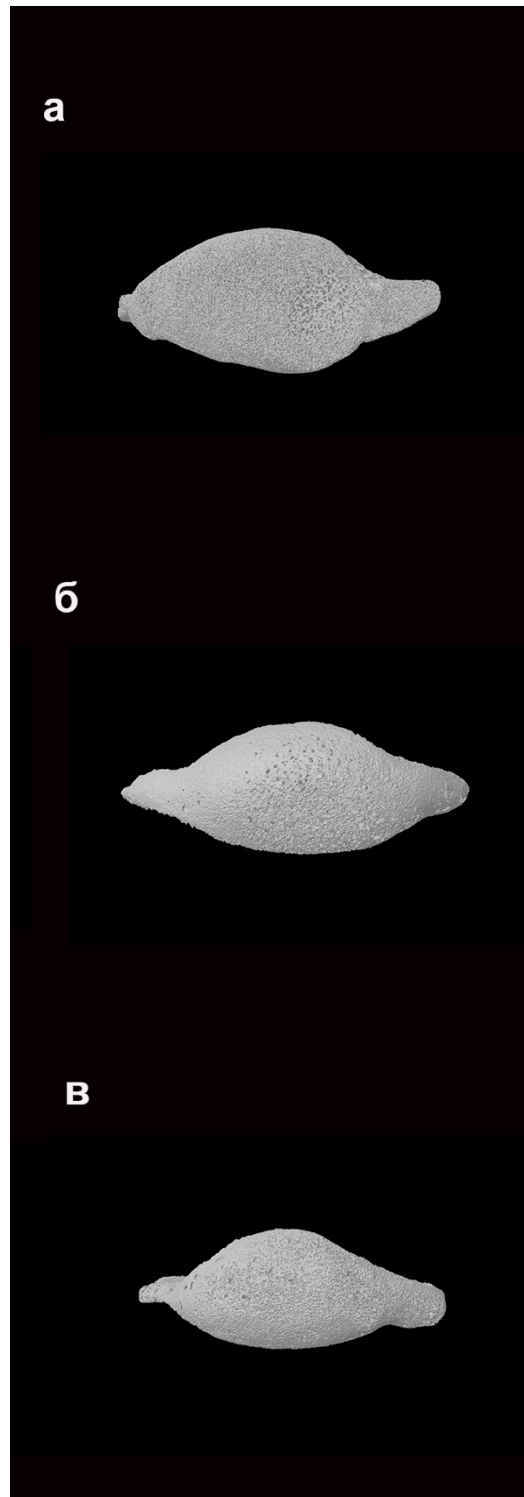
## 5.2 Micro CT анализа

### 5.2.1 Micro CT анализа целог кондила

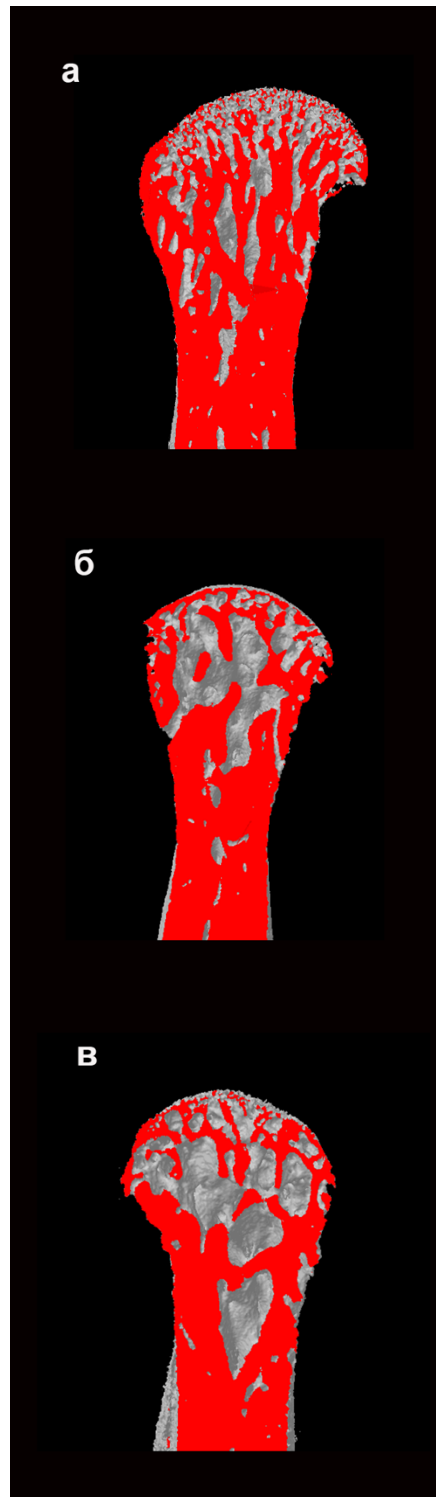
Слике 11 и 12 приказују реконструисане кондиле пацова контролне и експерименталне групе уз помоћ микрокомпјутеризоване томографије. Резултати показују нижу вредност односа коштаног и ткивног волумена кондила ( $BV/TV$ ) код експерименталних животиња у односу на контролне животиње, са статистички значајном разликом између балансне стране експерименталних пацова и контролне групе. Дебљина коштаног гредица ( $Tb. Th$ ) је најмања на балансној страни, без статистички значајне разлике између радне стране и контролне групе пацова. Раздвојеност трабекула ( $Tb. Sp$ ) је мања код пацова контролне групе у поређењу са експерименталном групом, али без значајне разлике између радне и балансне стране. Број коштаног гредица ( $Tb. N$ ) је већи код пацова контролне групе у поређењу са експерименталном групом, али без статистички значајне разлике између радне и балансне стране. Степен конвексности-конкавности коштаног гредица ( $Tb.Pf$ ) је значајно мањи код контролне групе у поређењу са експерименталном групом, што указује на преминацију конвексних структура коштаног гредица у кондилу пацова контролне групе. Структурални индекс модела коштаног гредица ( $SMI$ ) је статистички значајно мањи код контролне групе у односу на експерименталну групу. Вредности степена анизотропије ( $DA$ ) и фракталне димензије ( $FD$ ) се нису значајно разликовале између група. Тотална порозност ( $Por\ tot$ ) и отворена порозност ( $Por\ op$ ) су биле највеће на балансној страни, док је затворена порозност ( $Por\ cl$ ) била најмања на балансној страни (Слика 13). Највећа густина повезаности пора ( $Conn. Dn$ ) је била код контролне групе, а најмања на балансној страни мандибуларне девијације пацова експерименталне групе (Табела 5 и 6).



**Слика 11.** Тродимензионална реконструкција кондила доње вилице пацова контролне и експерименталне групе у сагиталној равни добијена уз помоћ микрокомпјутеризоване томографије. а - контролна група; б - радна страна; в - балансна страна.



**Слика 12.** Тродимензиона реконструкција кондила доње вилице пацова контролне и експерименталне групе у хоризонталној равни добијена уз помоћ микрокомпјутеризоване томографије. а - контролна група; б - радна страна; в - балансна страна.



**Слика 13.** Тродимензионална реконструкција кондила доње вилице пацова контролне и експерименталне групе у фронталној равни добијена уз помоћ микрокомпјутеризоване томографије. Црвеном бојом обележена је трабекуларна кост кондила. а - контролна група; б - радна страна; в - балансна страна.

## РЕЗУЛТАТИ

**Табела 5.** Микро СТ параметри кондила радне и балансне стране мандибуларне девијације експерименталних пацова, као и пацова контролне групе

Параметри	Група	Мерења (средња вредност±СД)	<i>p</i>
BV/TV (%)	Контрола	58,30 ± 1,37 <sup>а</sup>	а,б 0,135
	РС	49,21 ± 5,54 <sup>б</sup>	б,в 0,650
	БС	44,02 ± 7,68 <sup>в</sup>	а,в <b>0,016*</b>
Tb.Th (μm)	Контрола	0,076 ± 0,006 <sup>а</sup>	а,б 0,389
	РС	0,070 ± 0,002 <sup>б</sup>	б,в <b>0,030*</b>
	БС	0,061 ± 0,004 <sup>в</sup>	а,в <b>0,002*</b>
Tb.Sp (μm)	Контрола	0,064 ± 0,010 <sup>а</sup>	а,б <b>0,045*</b>
	РС	0,097 ± 0,022 <sup>б</sup>	1,000
	БС	0,107 ± 0,011 <sup>в</sup>	а,в <b>0,010*</b>
Tb.N (1/μm)	Контрола	7,98 ± 0,44 <sup>а</sup>	а,б <b>0,015*</b>
	РС	6,82 ± 0,60 <sup>б</sup>	б,в 1,000
	БС	6,53 ± 0,19 <sup>в</sup>	а,в <b>0,004*</b>
Tb.Pf (mm)	Контрола	-20,11 ± 5,21 <sup>а</sup>	а,б <b>&lt; 0,001**</b>
	РС	-1,69 ± 1,33 <sup>б</sup>	б,в 1,000
	БС	-3,14 ± 4,36 <sup>в</sup>	а,в <b>0,001*</b>
SMI	Контрола	0,14 ± 0,48 <sup>а</sup>	а,б <b>&lt;0,043*</b>
	РС	0,79 ± 0,13 <sup>б</sup>	б,в 1,000
	БС	0,76 ± 0,19 <sup>в</sup>	а,в 0,056

BV/TV – однос коштаног и ткивног волумена; Tb. Th – дебљина коштаних гредица; Tb. Sp – раздвојеност коштаних гредица; Tb. N – број коштаних гредица; Tb. Pf – степен конвекности-конкавности коштаних гредица; SMI – структурални индекс модела коштаних гредица; РС - радна страна; БС - балансна страна.

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .



## РЕЗУЛТАТИ

**Табела 6.** Додатни micro CT параметри кондила радне и балансне стране мандибуларне девијације експерименталних пацова, као и пацова контролне групе

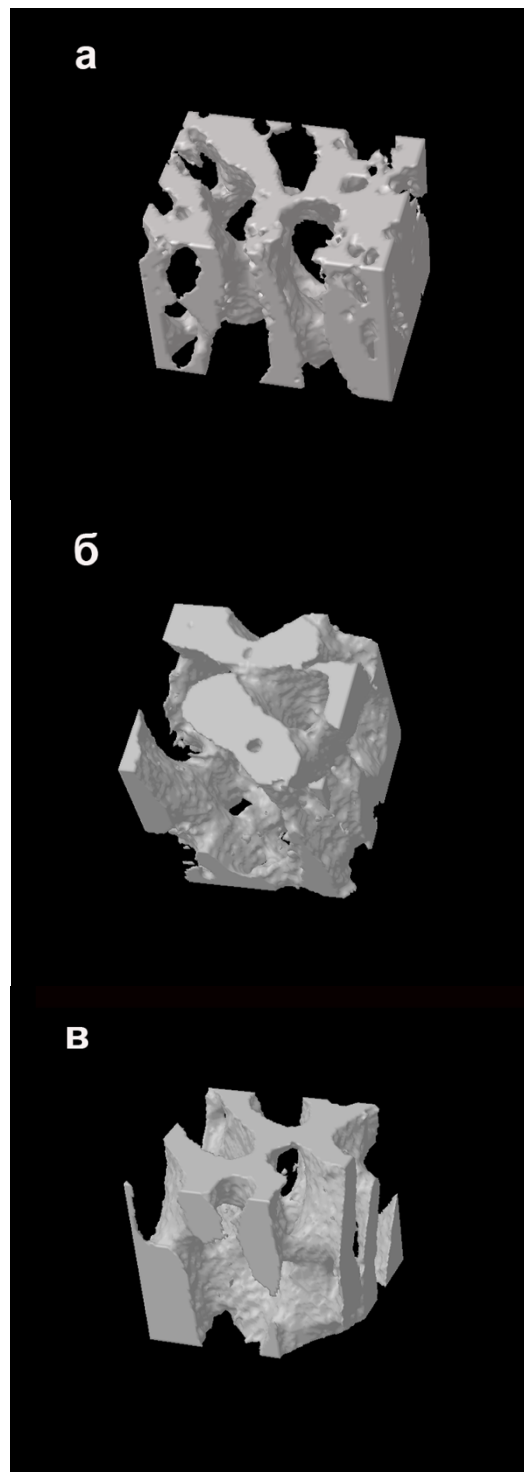
Параметри	Група	Мерења (средња вредност±СД)	<i>p</i>
DA	Контрола	2,32 ± 0,18	0,757
	РС	2,50 ± 0,43	
	БС	2,34 ± 0,41	
FD	Контрола	2,63 ± 0,24	0.060
	РС	2,44 ± 0,15	
	БС	2,40 ± 0,15	
Po tot (%)	Контрола	41,70 ± 1,37 <sup>a</sup>	a,b 0,135
	РС	50,79 ± 5,54 <sup>б</sup>	б,в 0,650
	БС	55,98 ± 7,68 <sup>в</sup>	а,в <b>0,016*</b>
Po op (%)	Контрола	41,68 ± 1,38 <sup>a</sup>	a,б 0,135
	РС	50,78 ± 5,54 <sup>б</sup>	б,в 0,648
	БС	55,98 ± 7,68 <sup>в</sup>	а,в <b>0,016*</b>
Po cl (%)	Контрола	0,014 ± 0,003 <sup>a</sup>	a,б 0,179
	РС	0,009 ± 0,005 <sup>б</sup>	б,в 0,186
	БС	0,003 ± 0,003 <sup>в</sup>	а,в <b>0,006*</b>
Conn. Dn	Контрола	3197,10 ± 64,07 <sup>a</sup>	a,б <b>&lt;0,001**</b>
	РС	946,59 ± 342,00 <sup>б</sup>	б,в 0,746
	БС	771,33 ± 7,83 <sup>в</sup>	а,в <b>&lt;0,001**</b>

DA - степен анизотропије; FD - фрактална димезија; Po tot - тотална порозност; Po op - отворена порозност; Po cl - затворена порозност; Conn. Dn - густина повезаности пора; РС - радна страна; БС - балансна страна.

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

## 5.2.2 Micro CT анализа коцке из постериорног региона кондила

Однос коштаног и ткивног волумена (BV/TV) постериорног региона кондила је мањи код експерименталних животиња у поређењу са контролним животињама, а посебно на балансној страни (Слика 14). Раздвојеност коштаних гредица (Tb.Sp) у постериорног региону кондила је већа код експерименталних животиња, а број коштаних гредица (Tb.N) мањи у односу на пацове контролне групе, док нема разлике у дебљини коштаних гредица (Tb.Th) између група. Степен конвексности-конкавности коштаних гредица (Tb.Pf) постериорног региона кондила је већи код пацова експерименталне групе, док је густина повезаности пора (Conn. Dn) мања у односу на пацове контролне групе. Нема статистички значајних разлика у вредности структуралног модела индекса коштаних гредица (SMI), степена анизотропије (DA) и фракталне димензије (FD) постериорног региона кондила између група. Тотална порозност (Po tot) и отворена порозност (Po op) постериорног региона кондила је већа код експерименталних животиња, док је затворена порозност (Po cl) мања у односу на пацове контролне групе (Табела 7 и 8).



**Слика 14.** Тродимензионална реконструкција коцке величине  $5\ \mu\text{m} \times 5\ \mu\text{m} \times 5\ \mu\text{m}$  из постериорног региона кондила пацова контролне и експерименталне групе уз помоћ микрокомпјутеризоване томографије. а - контролна група; б - радна страна; в - балансна страна.

## РЕЗУЛТАТИ

**Табела 7.** Micro CT анализа постериорног региона кондила радне и балансне стране мандибуларне девијације експерименталних пацова, као и пацова контролне групе

Параметри	Група	Мерења (srednja vrednost±SD)	<i>p</i>
BV/TV (%)	Контрола	55,93 ± 2,29 <sup>а</sup>	а,б <b>0,017*</b>
	РС	44,83 ± 5,55 <sup>б</sup>	б,в 0,416
	БС	39,83 ± 4,55 <sup>в</sup>	а,в <b>0,002*</b>
Tb.Th (μm)	Контрола	0,070 ± 0,009	
	РС	0,065 ± 0,006	0,599
	БС	0,064 ± 0,009	
Tb.Sp (μm)	Контрола	0,063 ± 0,010 <sup>а</sup>	а,б <b>0,003*</b>
	РС	0,108 ± 0,020 <sup>б</sup>	б,в 1,000
	БС	0,115 ± 0,007 <sup>в</sup>	а,в <b>0,001*</b>
Tb.N (1/μm)	Контрола	8,96 ± 0,70 <sup>а</sup>	а,б <b>0,001*</b>
	РС	6,69 ± 0,35 <sup>б</sup>	б,в 1,000
	БС	6,56 ± 0,66 <sup>в</sup>	а,в <b>0,001*</b>
Tb.Pf (mm)	Контрола	-17,98 ± 4,92 <sup>а</sup>	а,б <b>&lt; 0,001**</b>
	РС	1,11 ± 0,94 <sup>б</sup>	б,в <b>0,403</b>
	БС	-3,24 ± 4,11 <sup>в</sup>	а,в <b>0,001*</b>
SMI	Контрола	0,47 ± 0,31	
	РС	0,84 ± 0,23	0,149
	БС	0,92 ± 0,38	

BV/TV – однос коштаног и ткивног волумена; Tb. Th – дебљина коштаних гредица; Tb. Sp – раздвојеност коштаних гредица; Tb. N – број коштаних гредица; Tb. Pf – степен конвекности-конкавности коштаних гредица; SMI – структурални индекс модела коштаних гредица; РС - радна страна; БС - балансна страна. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

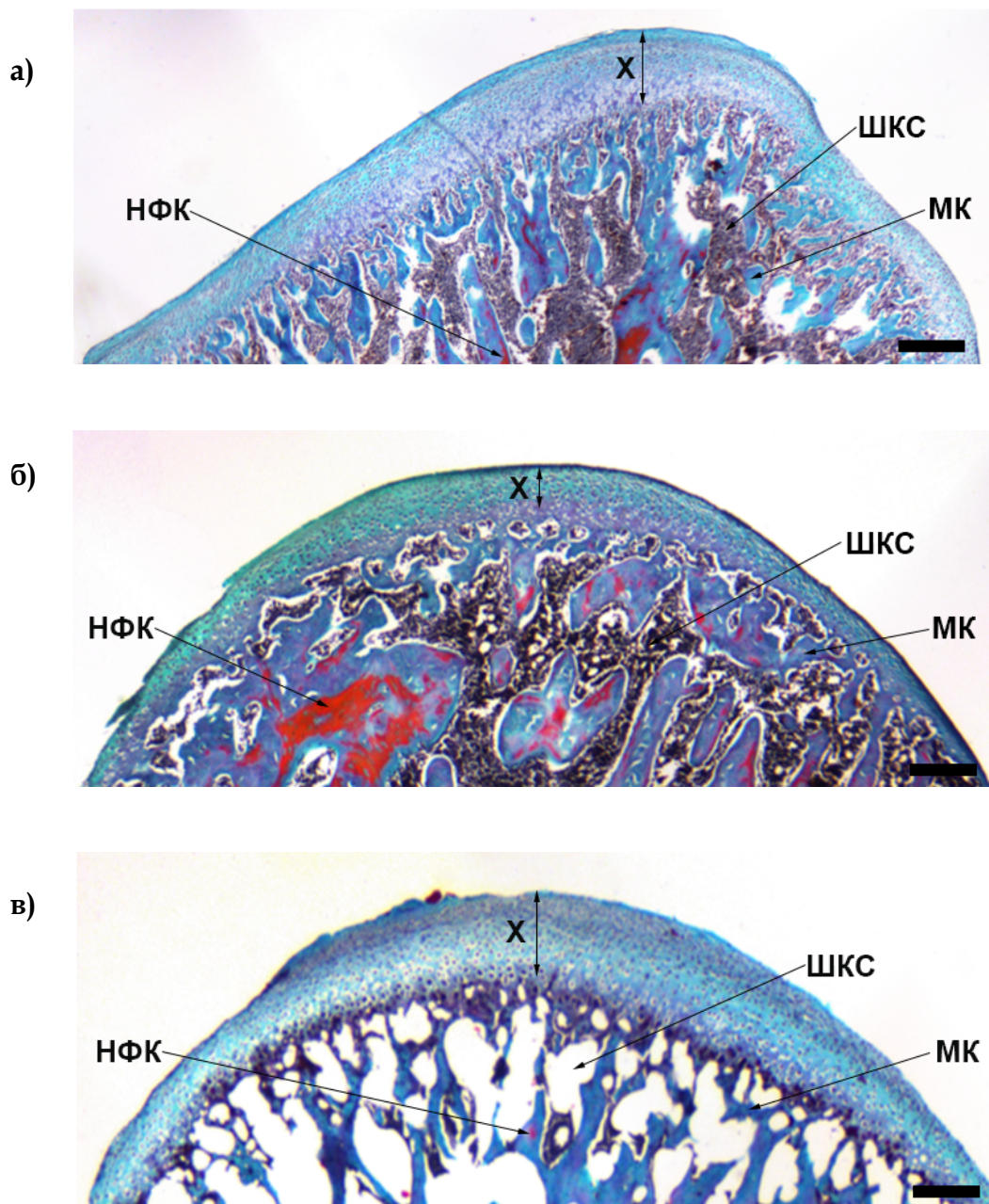
## РЕЗУЛТАТИ

**Табела 8.** Додатни микро СТ параметри постериорног региона кондила радне и балансне стране мандибуларне девијације експерименталних пацова, као и пацова контролне групе

Параметри	Група	Мерења (средња вредност±СД)	<i>p</i>
DA	Контрола	2,32 ± 0,16	0,094
	РС	2,61 ± 0,17	
	БС	2,24 ± 0,31	
FD	Kontrola	2,56 ± 0,03	0.089
	RS	2,35± 0,16	
	BS	2,32 ± 0,20	
Po tot (%)	Kontrola	44,07 ± 2,30 <sup>a</sup>	a,б <b>0,033*</b>
	RS	55,19 ± 5.56 <sup>б</sup>	б,в 1,000
	BS	58,15 ± 6,08 <sup>в</sup>	a,в <b>0,009*</b>
Po op (%)	Kontrola	44,03 ± 2,31 <sup>a</sup>	a,б <b>0,033*</b>
	RS	55,19 ± 5.56 <sup>б</sup>	б,в 1,000
	BS	58,15 ± 6,08 <sup>в</sup>	a,в <b>0,009*</b>
Po cl (%)	Kontrola	0,045 ± 0.029 <sup>a</sup>	a,b <b>0,043*</b>
	RS	0,008 ± 0.004 <sup>б</sup>	б,в 1,000
	BS	0,005 ± 0.007 <sup>в</sup>	a,в <b>0,030*</b>
Conn. Dn	Kontrola	2525,47 ± 382,34 <sup>a</sup>	a,б <b>&lt;0,001**</b>
	RS	1096,05 ± 248,80 <sup>б</sup>	б,в 1,000
	BS	893,12 ± 169,12 <sup>в</sup>	a,в <b>&lt;0,001**</b>

DA - степен анизотропије; FD - фрактална димезија; Po tot - тотална порозност; Po op - отворена порозност; Po cl - затворена порозност; Conn. Dn - густина повезаности пора; РС - радна страна; БС - балансна страна. \* *p* < 0,05; \*\* *p* < 0,01.

## 5.3 Хистоморфометрија кондила

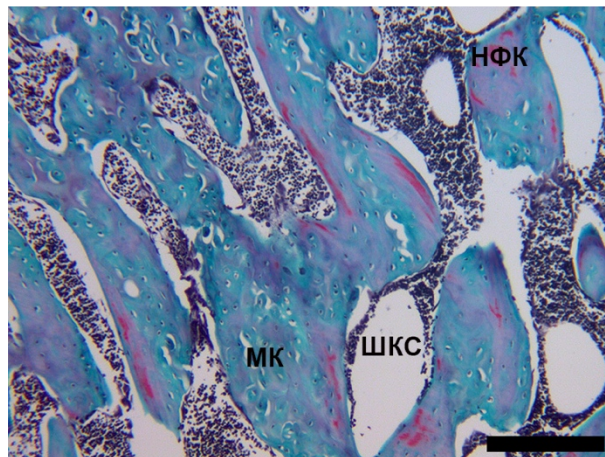


**Слика 15.** Сагитални пресек кондила експерименталних и контролних пацова бојен Голднеровом методом. Сlike под увеличањем 40x код контролних пацова (а), експерименталних пацова на радној страни (б) и балансној страни (в) мандибуларне девијације. Шупљине коштане сржи су веће код експерименталних пацова у односу на пацове контролне групе. Најмања количина хрскавице је формирана на радној страни мандибуларне девијације, док је најмања количина кости формирана на балансној страни. Скала = 300  $\mu$ m. НФК - новоформирана кост (црвена боја); МК - минерализована кост (зелена боја); ШКС - шупљина коштане сржи; Х- хрскавица.

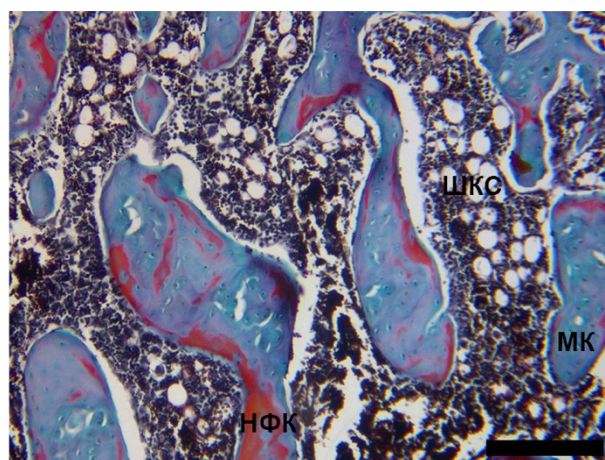
# РЕЗУЛТАТИ

---

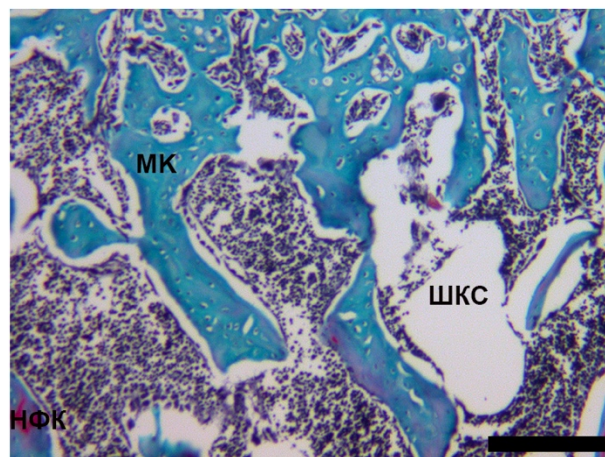
а)



б)



в)



**Слика 16.** Сагитални пресек кондила експерименталних и контролних пацова бојен Голднеровом методом. Сlike под увеличањем 100x код контролних пацова (а), експерименталних пацова на радној страни (б) и балансној страни (ц) мандибуларне девијације. Скала = 200  $\mu$ m. НФК - новоформирана кост (црвена боја); МК - минерализована кост (зелена боја); ШКС - шупљина коштане сржи; X- хрскавица.

# РЕЗУЛТАТИ

## 5.3.1 Кондиларна хрскавица

Хистоморфометрија је показала да је значајно мање кондиларне хрскавице формирано код пацова експерименталне групе на радној страни у поређењу са контролним пацовима (Табела 9, Слика 15), посебно у постериорном региону (Графикон 1).

**Табела 9.** Количина хрскавице на радној и балансној страни мандибуларне девијације и код контролних пацова

Група	Хрскавица (средња вредност±СД) (%)	<i>p</i>
Контрола	35,77 ± 3,54 <sup>а</sup>	а,б < 0,001**
РС	17,74 ± 3,85 <sup>б</sup>	б,в < 0,001**
БС	34,18 ± 3,55 <sup>в</sup>	а,в 1,000

РС - радна страна; БС - балансна страна. \*\*  $p < 0,01$ .

## 5.3.2 Новоформирана кост

Највише новоформиране кости је нађено на радној страни, док је значајно мање кости формирано код експерименталних пацова на балансној страни у поређењу са пацовима контролне групе (Табела 10, Слика 16). Анализом новоформиране кости по регионима је установљено да је највише кости формирано у anteriорном и супериорном региону радне стране, и у постериорном региону балансне стране (Графикон 2).

**Табела 10.** Количина новоформиране кости на радној и балансној страни мандибуларне девијације и код контролних пацова

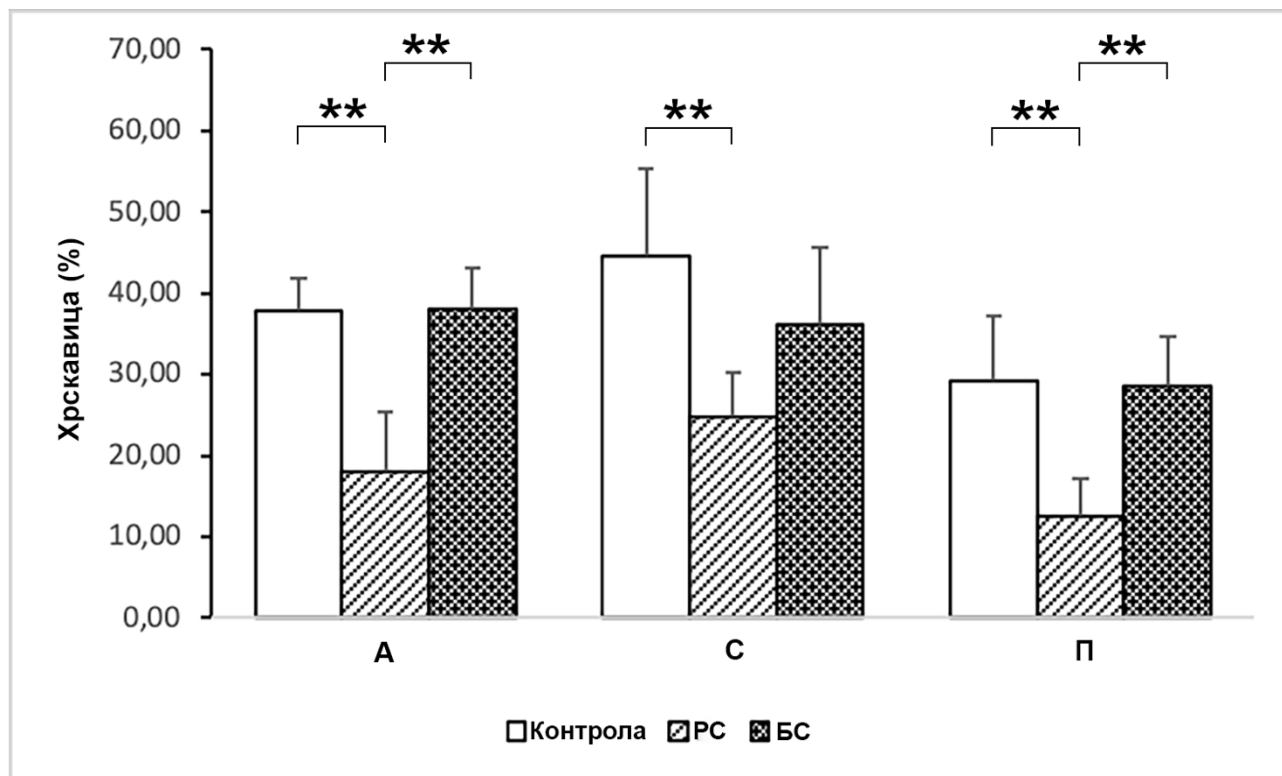
Група	Новоформирана кост (средња вредност±СД) (%)	<i>p</i>
Контрола	3,82 ± 0,39 <sup>а</sup>	а,б 0,355
РС	4,16 ± 0,28 <sup>б</sup>	б,в < 0,001**
БС	2,52 ± 0,37 <sup>в</sup>	а,в < 0,001**

РС - радна страна; БС - балансна страна. \*\*  $p < 0,01$



# РЕЗУЛТАТИ

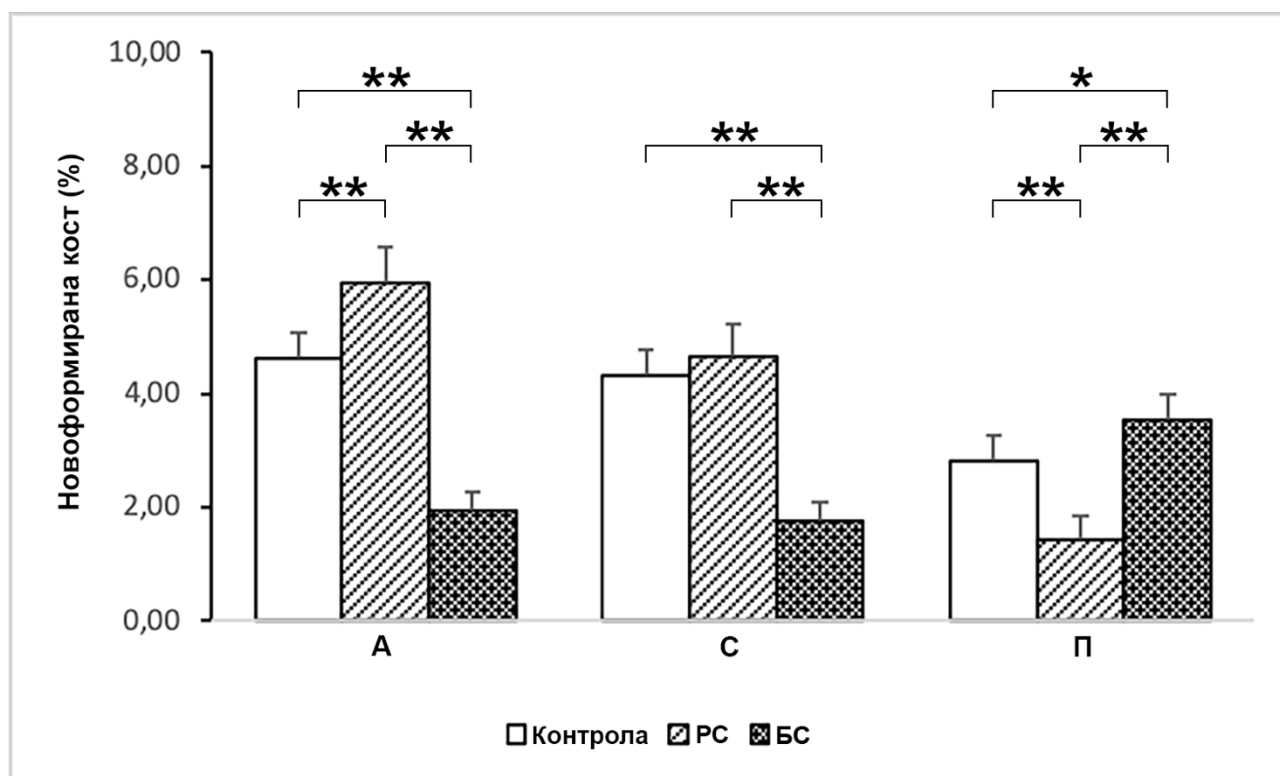
---



**Графикон 1.** Хистоморфометријска мерења хрскавице на кондилу експерименталних и контролних пацова. Стубичасти графикон представља средњу вредност + стандардна девијација процента хрскавице у антериорном (А), супериорном (С) и постериорном (П) региону кондила на радној и балансној страни мандибуларне девијације као и код пацова контролне групе. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

## РЕЗУЛТАТИ

---



**Графикон 2.** Хистоморфометријско мерење новоформиране кости на кондилу експерименталних и контролних пацова. Стубичасти графикон представља средњу вредност + стандардна девијација процента новоформиране кости у антериорном (А), супериорном (С) и постериорном (П) региону кондила на радној и балансној страни мандибуларне девијације као и код пацова контролне групе. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

## РЕЗУЛТАТИ

---

### 5.3.3 Површина шупљина коштане сржи кондила

Површина шупљина коштане сржи је значајно већа код кондила експерименталних у поређењу са контролним пацовима, без значајне разлике између радне и балансне стране (Табела 11, Слика 16).

**Табела 11.** Површина шупљине коштане сржи на радној и балансној страни мандибуларне девијације и код контролних пацова

Група	Шупљине коштане сржи. (средња вредности $\pm$ СД) (%)	<i>p</i>
Контрола	55,42 $\pm$ 4,48 <sup>а</sup>	а,б <b>0,042*</b>
РС	61,81 $\pm$ 3,63 <sup>б</sup>	б,в 0,897
БС	64,29 $\pm$ 3,78 <sup>в</sup>	а,в <b>0,005**</b>

РС – радна страна; БС – балансна страна

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

# РЕЗУЛТАТИ

---

## 5.4 Експресија протеина VEGF и nNOS, и активност SOD у кондилу, синовијалној мембрани и масетеричном мишићу

### 5.4.1 Кондил

Концентрација VEGF у кондилу је била значајно већа код експерименталних животиња у поређењу са контролним животињама, а највећа концентрација VEGF је нађена у кондилу балансне стране ( $133,4 \pm 74,7$  pg/ml на балансној vs  $6,9 \pm 1,2$  pg/ml на радној vs  $2,2 \pm 0,4$  pg/ml код контролних пацова, Графикон 3а).

Није било разлике у СОД активности између група (Графикон 3б).

### 5.4.2 M. masseter

Концентрација VEGF у масетеру је била значајно већа код експерименталних животиња у поређењу са животињама контролне групе ( $280,0 \pm 75,4$  pg/ml на радној и  $241,9 \pm 104,0$  pg/ml на балансној страни vs  $58,48 \pm 30,02$  pg/ml код контролних пацова, Графикон 4а).

Мишићна концентрација nNOS је била значајно већа код експерименталних животиња на радној страни у поређењу са пацовима контролне групе. ( $8,6 \pm 1,3$  ng/ml на радној vs  $5,7 \pm 1,0$  ng/ml на балансној страни vs  $5,3 \pm 1,0$  ng/ml код контролне групе, Графикон 4б).

Мишићна SOD активност је била значајно већа код експерименталних животиња у поређењу са животињама контролне групе ( $98,3 \pm 0,9$  % на радној страни и  $99,8 \pm 0,1$  % на балансној страни vs  $96,1 \pm 1,1$  % код контролних пацова, Графикон 4в).

### 5.4.3 Синовијална мембрана

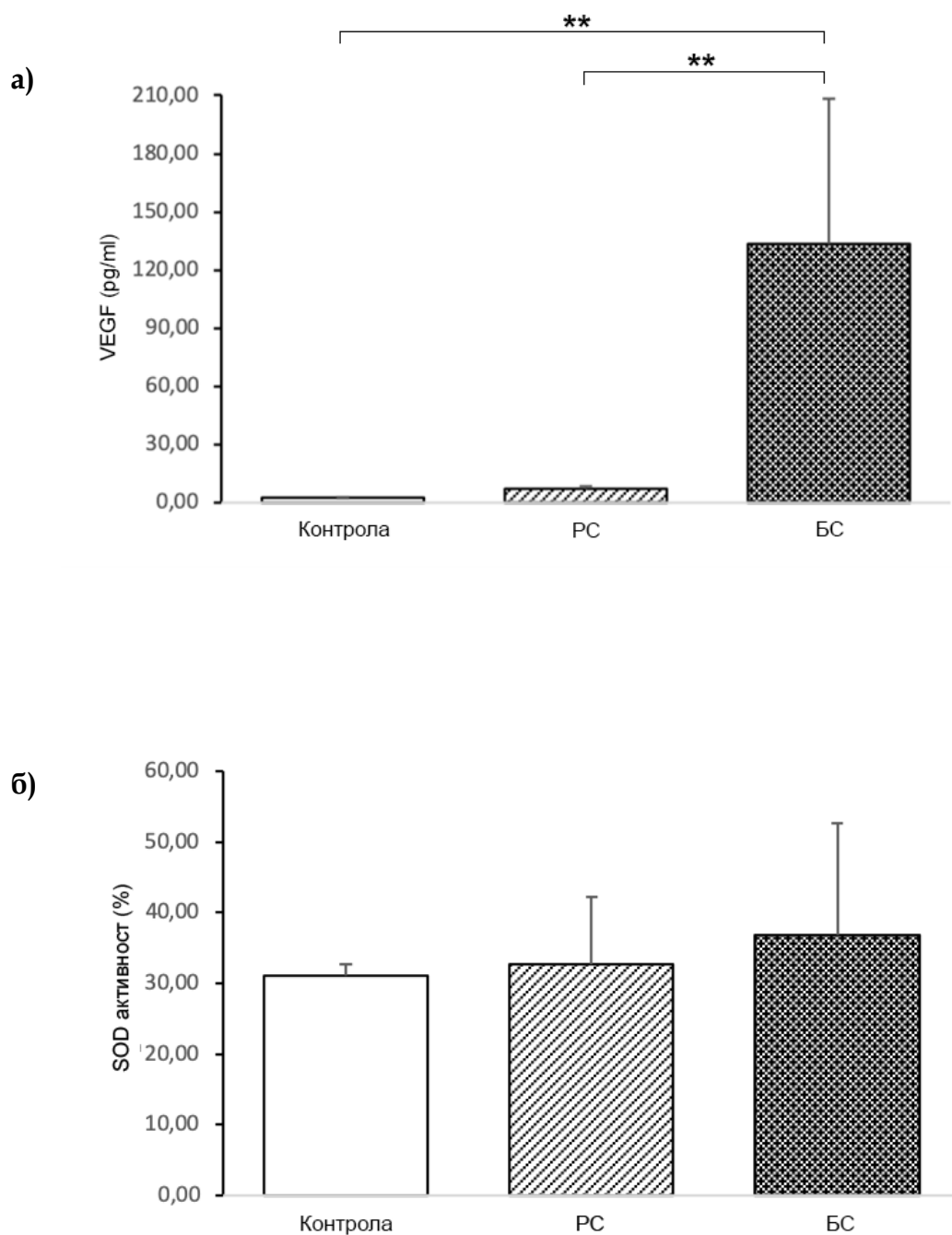
Анализа синовијалне мембране је показала да нема статистички значајне разлике у концентрацији VEGF између експерименталне и контролне групе (Графикон 5а).

Концентрација nNOS је била значајно већа код експерименталних животиња у поређењу са контролном групом ( $8,2 \pm 0,9$  ng/ml на радној и  $7,2 \pm 1,8$  ng/ml на балансној страни vs  $4,9 \pm 0,3$  ng/ml код контролне групе, Графикон 5б).

SOD активност је била статистички мања код експерименталних пацова на радној страни, у поређењу са контролном групом ( $96,0 \pm 2,7$  % на радној vs  $98,0 \pm 1,0$  % на балансној страни vs  $99,2 \pm 0,7$  % код контролне групе, Графикон 5в).

# РЕЗУЛТАТИ

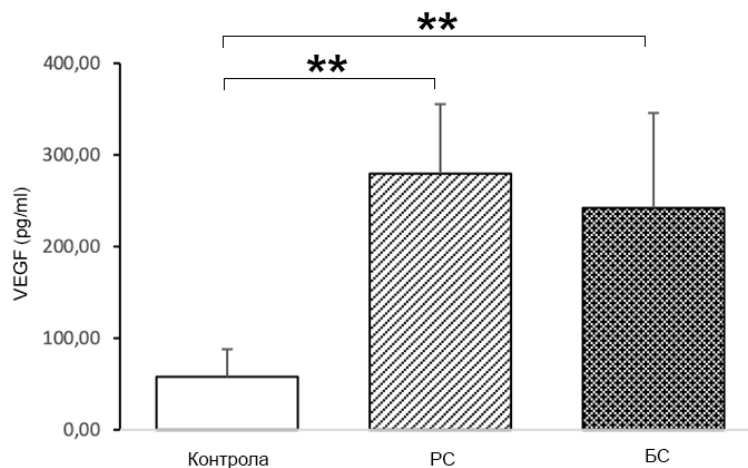
---



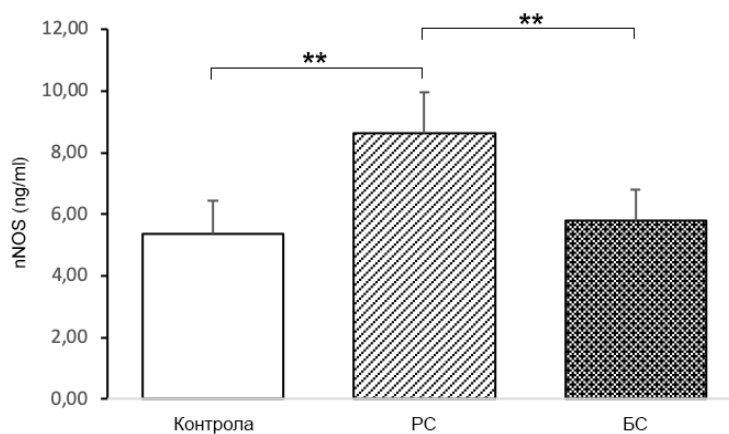
**Графикон 3.** Протеинска експресија VEGF измерена ELISA методом и SOD активност одређена спектрофотометријом у кондилу експерименталних пацова и пацова контролне групе. Стубичасти графикон представља протеинску експресију VEGF (а) и SOD активност (б). \*\*  $p < 0,01$ .

# РЕЗУЛТАТИ

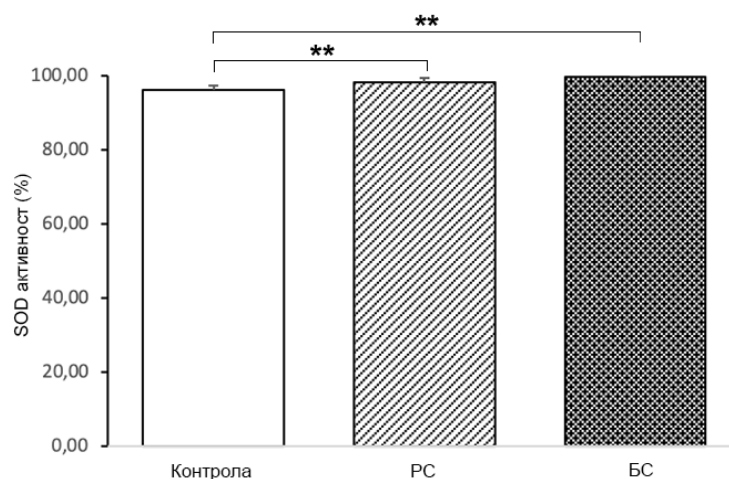
а)



б)

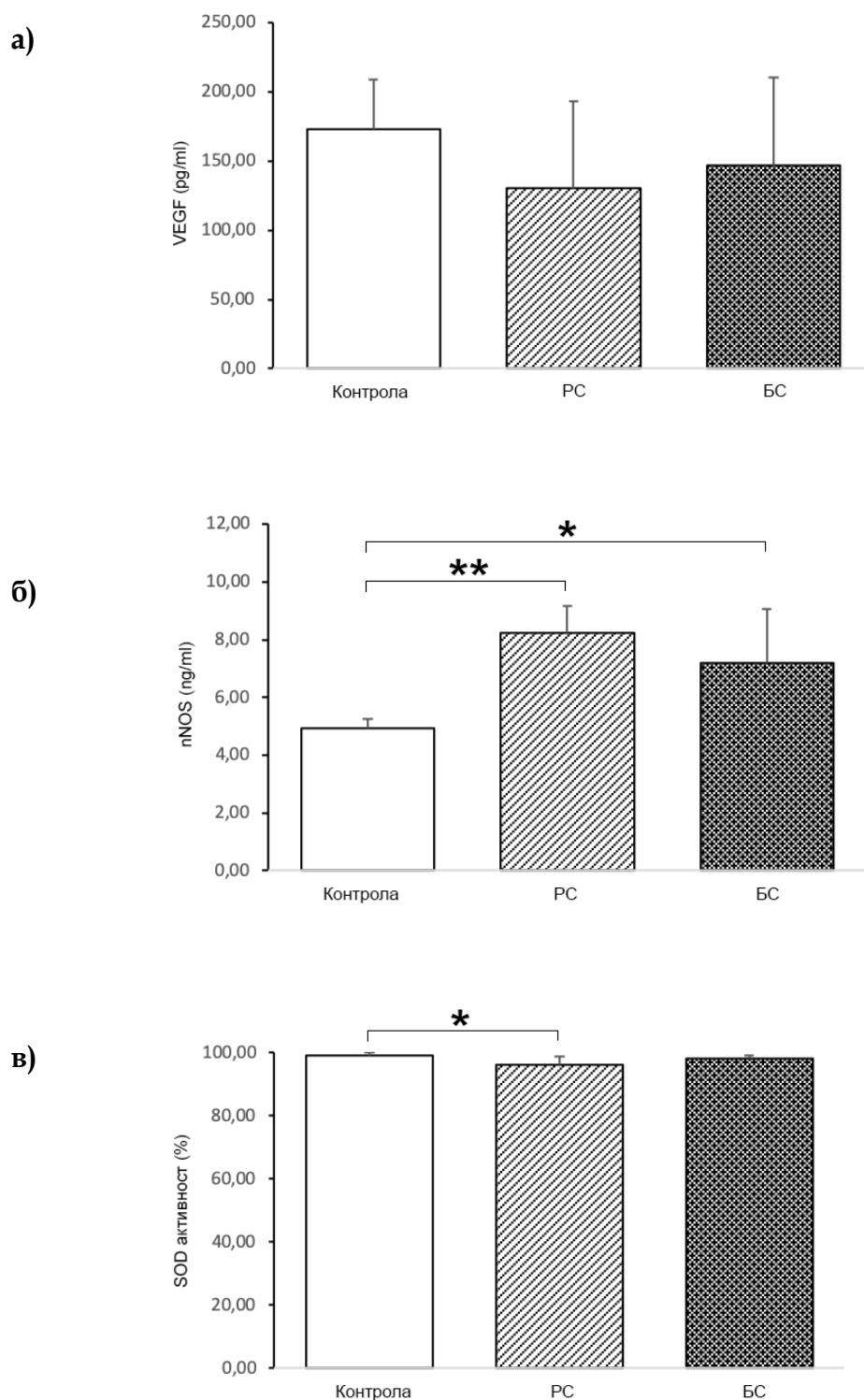


в)



**Графикон 4.** Експресија протеина VEGF и nNOS измерена ELISA методом и SOD активност одређена спектрофотометријом у масетеричном мишићу експерименталних пацова и пацова контролне групе. Стубичасти графикон представља протеинску експресију VEGF (а) и nNOS (б), као и SOD активност (в). \*\*  $p < 0,01$ .

# РЕЗУЛТАТИ



**Графикон 5.** Експресија протеина VEGF и nNOS измерена ELISA методом и SOD активност одређена спектрофотометријом у синовијалној мембрани експерименталних пацова и пацова контролне групе. Стубичасти графикон представља протеинску експресију VEGF (а) и nNOS (б), као и SOD активност (в). \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

## 6. ДИСКУСИЈА

Раст и развој мандибуле зависи од анатомских структура ТМЗ, али и од динамике његовог функционисања. Оптерећење ТМЗ које настаје приликом мастикације представља неопходну стимулацију за развој мандибуле. ТМЗ поседује способност адаптације на измењене функционалне потребе, али има своја ограничења. Претерана оптерећења, као и смањена оптерећења ТМЗ у дужем временском интервалу остављају последице на зглобу.

Наша студија је указала да услед латералне девијације мандибуле долази до макро и микро промена у грађи мандибуле и кондила као и промена у ћелијским сигналним механизмима у ткиву кондила, синовијалне мембране и масетеричног мишића. Све ове промене указују на то да услед неравномерног и нефункционалног оптерећења ТМЗ, у току латералне девијације мандибуле, долази до услова за настанак мандибуларне асиметрије.

Наиме, реконструкција 3д модела лобања пацова помоћу СТ је показала да је мандибула пацова експерименталне групе мања и асиметрична у односу на пацове контролне групе. Мاستикаторни мишићи, превасходно масетерични мишићи, својом активношћу утичу стимулативно на раст мандибуле, али код латералне девијације мандибуле активност ових мишића је смањена, као и оптерећење које преносе на кондил и мандибулу, па долази до слабијег раста мандибуле (Miyazaki et al., 2016), због чега код експерименталне групе пацова настају мање мандибуле у односу на контролну групу. Балансна страна мандибуле је дужа и нижа у односу на радну страну. То се може довести у везу са положајем кондила на балансној страни, где кондил у гленоидној јами заузима антериорнији и инфериорнији положај у односу на кондил радне стране (Hesse et al., 1997). Овакав положај кондил заузима и при пропулзији доње вилице где је забележено да долази до стварања нове кости у постериорном региону и раста кондила у сагиталном правцу (Rabie et al., 2003). Насупрот балансној страни, кондил на радној страни заузима постериорнији и супериорнији положај, што би одговарало положају кондила при ретропулзији мандибуле када долази до стварања нове кости у антериорном и супериорном региону (Ingervall et al., 1972) и вертикалног раст кондила на радној страни. Наши резултати потврђују тврдње ранијих студија о променама до којих долази на радној и балансној страни при латералној девијацији (C. Liu et al., 2007; Nakano et al., 2004). Поред анализе линеарних мера које су биле предмет истраживања и у претходним студијама, новина наше студије је што смо ми анализирали и ангуларне мере на реконструисаном 3д моделу лобање пацова из сагиталне и аксијалне пројекције. Ангуларне мере из сагиталне пројекције такође указују на вертикални тип раста мандибуле на радној страни, односно углови који заклапају кондиларни, коронаидни наставак и ангулус мандибуле са мандибуларном равни, су већи на радној страни у односу на балансну страну. Мере из аксијалне пројекције лобање пацова указују на асиметричност радне и балансне стране мандибуле у односу на средњу линију, као и на то да је на балансној страни дошло до израженијег сагиталног и латералног раста. Сви ови резултати указују на то да латерална девијација у периоду интензивног раста може довести до настанка скелетне асиметрије мандибуле. Реконструкцијом 3д



## ДИСКУСИЈА

кондила помоћу *micro CT* у сагиталној и хоризонталној равни може се констатовати разлика у морфолошком изгледу кондила контролне и експерименталне групе, као и разлика између радне и балансне стране, која је настала због различите апозиције кости на кондилима експерименталних и контролних животиња. Имајући у виду значајне разлике у параметрима коштаног ремоделовања између експерименталних и контролних група животиња, потврђено је да унилатерални бочни укрштени загрижај изазван латераном девијацијом мандибуле доводи до структуралних промена које чине кондил експерименталних животиња слабијим и мање отпорним на оптерећења. Наиме, *micro CT* анализа је показала смањење односа коштаног и ткивног волумена (*BV/TV*) у кондилима пацова експерименталне групе у односу на контролну групу, који представља меру јачине и чврстоће кости (Nazarian et al., 2008). Такође је утврђен и мањи број (*Tb.N*) и дебљина трабекула (*Tb.Th*), као и већа раздвојеност трабекула (*Tb.Sp*) у кондилима пацова експерименталне групе. Ово указује на смањење количине кости у кондилима, као и на повећање шупљина коштане сржи, што се може и видети на фронталним пресецима 3д кондила. Такође, вредности фракталне димензије (*FD*), као и вредности густине повезаности пора (*Conn. Dn*) у нашој студији су ниже код пацова експерименталне групе у односу на контролне пацове, што сугерише мање комплексну унутрашњу структуру кондила и мању јачину и чврстоћу кости кондила експерименталних пацова. Штавише, параметри као што су структурални индекс модела коштаных гредица (*SMI*) и степен конвексности-конкавности коштаных гредица (*Tb.Pf*) су значајно већи код пацова са латералном девијацијом указујући да латералну девијацију прати мања отпорност по питању оптерећења које трпи кондил приликом покрета мандибуле и већа склоност ка фрактури кости (Koolstra & van Eijden, 2005; Y. Wu et al., 2015). Вредности тоталне порозности (*Por tot*) и отворене порозности (*Por op*) у нашој студији су веће код експерименталних животиња у односу на контролне животиње, што се може објаснити разградњом и лошијом повезаности коштаных гредица код експерименталних животиња. Овакве промене потврђују и хистоморфометријске анализе кондила које показују да је површина коју заузимају шупљине коштане сржи већа код експерименталних животиња, као и да је дошло до стварања мање количине кости и хрскавице код експерименталних животиња у односу на контролне животиње.

Наши хистоморфометријски резултати показују да је већа дебљина хрскавице на балансној страни у односу на радну страну, што се може довести у везу са протрудованим положајем кондила на балансној страни и ретрудованим положајем кондила на радној страни мандибуле. Протрудовани положај кондила покреће молекуларне механизме који доводе до диференцијације мезенхималних ћелија у хондроците, њиховог сазревања и повећаног стварања хрскавице (Shen & Darendeliler, 2005). Анализа дебљине хрскавице по регионима кондила је показала да је најмања дебљина хрскавице у постериорном региону кондила радне стране. Ретрудовани положај кондила у гленоидној јами доводи до смањења дебљине хрскавице услед нефизиолошког оптерећења постериорног дела кондила због лимитираног постериорног померања (Cholasueksa et al., 2004). Liu и аутори су закључили да је правац раста кондила повезан са положајем кондила у гленоидној јами, указујући на то да антериорни положај кондила, какав је на балансној страни латералне девијације мандибуле доводи до веће апозиције кости у постериорном региону кондила

## ДИСКУСИЈА

балансне стране (C. Liu et al., 2007). Поред тога, наши резултати указују на катаболичке ефекте измењеног функционалног оптерећења код експерименталних пацова у поређењу са пацовима контролне групе. Наиме, ми смо уочили увећање шупљина коштане сржи у кондилима радне и балансне стране, праћено значајним смањење стварања кости и хрскавице на балансној и радној страни експерименталних животиња у односу на контролну групу. Раније студије које су испитивале једнострано жвакање и принудни обрнути преклоп секутића, указале су на то да неправилни оклузални односи имају катаболичке ефекте на кондил, који су повезани са повећаном активношћу остеокласта у кондилу, смањеним концентрацијама протеогликана и колагена тип II у ћелијама (Liu et al., 2014; Poikela, Kantomaa, Pirttiniemi, Tuukkanen, & Pietila, 2000; Zhang et al., 2016). Са тим у вези, наши резултати указују на повећан ниво VEGF у кондилима експерименталних у поређењу са контролним пацовима. VEGF је главни фактор који је укључен у процесе енхдралне осификације, ангиогенезе, апоптозе хипертрофичних хондроцита, ремоделовања кондила у физиолошким и патофизиолошким условима (Li & Rabie, 2007). Опште је познато да VEGF може да испољи супротне ћелијске ефекте у зависности од концентрације. Наиме, док су оптимални нивои VEGF круцијални за повезаност ангиогенезе и остеогенезе у току ремоделовања кости (Grosso et al., 2017), повећана експресија VEGF може довести до смањеног стварања (Hu & Olsen, 2016) и ресорпције кости услед регрутовања остеокласта (Helmrich et al., 2013), као и повећане катаболичке активности хондроцита (Farias-Neto et al., 2012).

Функција масетеричног мишића током периода раста утиче на оптерећење и раст кондила, али и положај кондила и мандибуле утиче на његову функцију (Miyazaki et al., 2016). Наиме, доказано је да пролонгиране периоде пропадања масетеричног мишића током латералне мандибуларне девијације карактерише смањење мишићне контрактилне функције и смањење броја и величине мишићних влакана на балансној страни (Nakano et al., 2004). Ми смо установили повећан ниво мишићног VEGF код експерименталних у односу на контролне пацове. С обзиром да је VEGF у скелетном мишићном влакну главни регулатор мишићне капиларности и функције (Huey et al., 2015), повећана експресија VEGF може указивати на оштећење мишића. Имајући у виду да оксидативни стрес регулише експресију VEGF у скелетном мишићу (Kosmidou et al., 2017), испитивали смо активност SOD у масетеричном мишићу и сазнали да је активност SOD значајно већа код пацова са латералном девијацијом мандибуле у поређењу са контролним пацовима, што указује на повећану продукцију реактивних кисеоничних радикала. Реактивни кисеонични радикали су укључени у сигналне путеве који су круцијални за адаптацију и хомеостазу мишићних ћелија (Barbieri & Sestili, 2011), а показано је да оксидативни стрес доприноси дисфункцији орафацијалних мишића (Pereira et al., 2014). Имајући у виду да повећање реактивних кисеоничних врста може убрзати миопротеолизу и сузбити производњу протеина (Powers et al., 2011), може се закључити да резултати наше студије указују на то да оксидативни стрес доприноси дисфункцији масетеричног мишића током латералне девијације мандибуле. Такође, Basi DL и аутори су показали да је оксидативни стрес повезан са интензитетом бола у ТМЗ и мишићу код пацијената са симптоматском ТМД, (Basi et al., 2012). У вези са тим, наши резултати указују да уз повећану активност СОД, у мишићима пацова са латералном мандибуларном девијацијом, постоји и значајно већа експресија протеина nNOS на

## ДИСКУСИЈА

---

радној страни, у поређењу са контролном групом, што се може довести у везу са сигнализацијом мишићног бола. Наиме, промене у експресији и локацији nNOS се могу довести у везу са настанком миопатија и миалгија (Fanin et al., 2009; Jensen et al., 2015), а експерименти који су испитивали праг бола на моделу артритиса ТМЗ су показали да је повећање nNOS повезано са његовом антиноцицептивном улогом (Tesser-Viscaíno et al., 2009). Наши резултати указују и на повећану експресију nNOS у синовијалној мембрани експерименталних животиња, а Alpaslan и аутори пораст нивоа NO у синовијалној течности повезују са болом код ТМД, јер је NO медијатор вазодилатације и васкуларне пропустљивости (Alpaslan et al., 2000). Штавише, механички стрес ТМЗ је повезан са ослобађањем NO који реагује са супероксидним јонима и формира пероксинитрите, укључене у оштећење ћелије и синовијалну инфламацију код ТМД (Güven et al., 2015). У складу са овим, наши резултати указују на то да се у основи небалансираног механичког оптерећења ткива ТМЗ у току латералне мандибуларне девијације налази повећање експресије протеина nNOS, као и оксидативни стрес.

Код деце са млечном и раном мешовитом дентицијом једна од најчешће заступљених малоклузија је бочни укрштен загрижај, посебно унилатерални бочни укрштен загрижај са функционалном латералном девијацијом, а најчешћи узрок је ускост максиле (Andrade et al., 2009). Терапија у том периоду је једноставна и састоји се из активног апарата, који има за циљ ширење максиле чиме се обезбеђују правилни трансверзални односи вилица и искључује могућност принудне латералне девијације мандибуле. Студије које су се бавиле испитивањем оралних функција након ране корекције унилатерално укрштеног загрижаја код деце су показале успостављање нормалне мишићне активности, као и нормалног циклуса жвакања (Piancino et al., 2016; Tsanidis et al., 2016). Lopatiene и аутори су утврдили да је код деце старости између 15 и 18 година са нетретираним унилатералним бочним загрижајем присутна мандибуларна асиметрија (Lopatiene & Trumprytė, 2018). Стога имајући у виду опсег промена које настају на нивоу ТМЗ и мандибуле услед унилатералног укрштеног загрижаја праћеног латералном девијацијом, као и делотворност правовремене терапије, можемо истаћи значај ране дијагностике и терапије ове врсте неправилности.

Иако су раније студије повезивале бочни укрштен загрижај са темпоромандибуларним дисфункцијама, нису били познати механизми путем којих може доћи до настанка ТМД (Bilgiç & Gelgör, 2017; Birgit Thilander & Bjerklín, 2012). Наша студија је показала да латерална девијација мандибуле доводи до морфолошких промена на нивоу кондила и мандибуле, али такође и ћелијских промена у ткивима ТМЗ које се одражавају поремећајем у експресији медијатора укључених у коштано ремоделовање и редокс хомеостазу (VEGF и неурална NO синтаза, активност SOD). Ови резултати говоре у прилог повезаности унилатералног бочног укрштеног загрижаја изазваног латералном девијацијом мандибуле са ТМД. Наиме, морфолошке промене на кондилу и мандибули изазване латералном девијацијом могу да доведу до настанка фазијалне асиметрије, која се доводи у везу са ТМД (Chung et al., 2017; Inui et al., 1999). Претходне студије су утврдиле да су пацијенти са асиметричним кондилима и мандибулом подложнији настанку ТМД (Khojastepour et al., 2019; Maglione et al., 2013). Болови у ТМЗ и мастикаторним

## ДИСКУСИЈА

---

мишићима, као и звукови у зглобу често прате фацијалну асиметрију (Dahlberg et al., 1995; Yáñez-Vico et al., 2013). Значајно је да се комбинација ортодонтског и ортогнатог третмана показала ефикасном код санирања фацијалне асиметрије и отклањања свих знакова ТМД (Chung et al., 2017; D'Ippolito et al., 2014).

Са друге стране, ТМД се доводе у везу са променама у експресији VEGF у ткивима ТМЗ, као што је повећана експресија VEGF у кондилу код остеоартритиса и у артикулационом диску, код дислокације диска са редукцијом (Castorina et al., 2019; J. Liu et al., 2017). Повећана експресија nNOS има значајну улогу у патофизиологији синовијалне инфламације која прати ТМД, док је утврђена повећана активност SOD код дисфункције орофацијалних мишића (Fanin et al., 2009; Jensen et al., 2015; Pereira et al., 2014; Wahl et al., 2003). Имајући у виду ове резултате као и резултате наше студије, разматрање латералне девијације мандибуле као фактора ризика у настанку ТМД се чини рационалним, чиме се апострофира и значај ране корекције ове неправилности у циљу превенције настанка ТМД.

---

## 7. ЗАКЉУЧЦИ

1. Латерална девијација мандибуле код пацова експерименталне групе током периода раста доводи до настанка мањих и асиметричних мандибула у односу на контролне пацове.
2. Радна страна мандибуле експерименталних пацова је виша у вертикалном правцу и краћа у сагиталном правцу у односу на балансну страну мандибуле. Радна страна показује вертикални тип раста кондила, а балансна страна мандибуле пацова са латералном девијацијом сагитални и латерални тип раст кондила.
3. Параметри добијени анализом кондила путем micro CT и хистоморфометрије указују на то да је код кондила експерименталних пацова дошло до катаболичких процеса: смањења волумена кости и количине новостворене кости, броја трабекула, њихове дебљине, повећања раздвојености трабекула, смањене повезаности коштаных трабекула, хрскавице и мање комплексне унутрашње структуре кондила што указује на смањену чврстоћу и отпорност кондила на притисак, односно већу склоност ка фрактури кондила експерименталне групе пацова. Резултати говоре у прилог настанка скелетне мандибуларне асиметрије као резултат латералне девијације мандибуле у току раста.
4. Латерална девијација мандибуле доводи до повећане експресије VEGF у кондилу и масетеричном мишићу и експресије nNOS у масетеричном мишићу и синовијалној мембрани као и до промена у активности SOD у масетеричном мишићу и синовијалној мембрани.
5. Измењена експресија VEGF и nNOS, као и активност SOD у ткивима TM3 су одговор ткива на неуједначено механичко оптерећење зглоба током латералне девијације и чине основу морфолошких промена на мандибули и кондилу TM3.

---

## 8. ЛИТЕРАТУРА

- Alarcón, J. A., Martín, C., & Palma, J. C. (2000). Effect of unilateral posterior crossbite on the electromyographic activity of human masticatory muscles. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 118(3), 328–334. <https://doi.org/10.1067/mod.2000.103252>
- Alpaslan, C., Bilgihan, A., Alpaslan, G. H., Güner, B., Ozgür Yis, M., & Erbaş, D. (2000). Effect of arthrocentesis and sodium hyaluronate injection on nitrite, nitrate, and thiobarbituric acid-reactive substance levels in the synovial fluid. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 89(6), 686–690. <https://doi.org/10.1067/moe.2000.105518>
- An, J., Li, Y., Liuwang, Z., & Zhang, B. (2017). A micro-CT study of microstructure change of alveolar bone during orthodontic tooth movement under different force magnitudes in rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 13(5), 1793–1798. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4186>
- Andrade, A. S., Gameiro, G. H., DeRossi, M., & Gavião, M. B. D. (2009). Posterior Crossbite and Functional Changes. *The Angle Orthodontist*, 79(2), 380–386. <https://doi.org/10.2319/030708-137.1>
- Asakawa-Tanne, Y., Su, S., Kunimatsu, R., Hirose, N., Mitsuyoshi, T., Okamoto, Y., Tanaka, E., Tanne, K., & Tanimoto, K. (2015). Effects of Enzymatic Degradation after Loading in Temporomandibular Joint. *Journal of Dental Research*, 94(2), 337–343. <https://doi.org/10.1177/0022034514560588>
- Barbieri, E., & Sestili, P. (2011). Reactive Oxygen Species in Skeletal Muscle Signaling. *Journal of Signal Transduction*, 2012, 1–17. <https://doi.org/10.1155/2012/982794>
- Basi, D. L., Velly, A. M., Schiffman, E. L., Lenton, P. A., Besspiata, D. A., Rankin, A. M., Hughes, P. J., Swift, J. Q., & Kehl, L. J. (2012). Human temporomandibular joint and myofascial pain biochemical profiles: A case-control study. *Journal of Oral Rehabilitation*, 39(5), 326–337. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2011.02271.x>
- Betti, B. F., Everts, V., Ket, J. C. F., Tabeian, H., Bakker, A. D., Langenbach, G. E., & Lobbezoo, F. (2018). Effect of mechanical loading on the metabolic activity of cells in the temporomandibular joint: a systematic review. *Clinical Oral Investigations*, 22(1), 57–67. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2189-9>
- Bilgiç, F., & Gelgör, İ. E. (2017). Prevalence of Temporomandibular Dysfunction and its Association with Malocclusion in Children: An Epidemiologic Study. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 41(2), 161–165. <https://doi.org/10.17796/1053-4628-41.2.161>
- Castelo, P. M., Pereira, L. J., Andrade, A. S., Marquezin, M. C. S., & Gavião, M. B. D. (2010). Evaluation of facial asymmetry and masticatory muscle thickness in children with normal occlusion and functional posterior crossbite. *Minerva Stomatologica*, 59(7–8), 423–430. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20842080>
- Castorina, S., Lombardo, C., Castrogiovanni, P., Musumeci, G., Barbato, E., Almeida, L. E., & Leonardi, R. (2019). P53 and VEGF expression in human temporomandibular joint

## ЛИТЕРАТУРА

- discs with internal derangement correlate with degeneration. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 33(5), 1657–1662. <https://doi.org/10.23812/19-59-L>
- Chen, T. T., Luque, A., Lee, S., Anderson, S. M., Segura, T., & Iruela-Arispe, M. L. (2010). Anchorage of VEGF to the extracellular matrix conveys differential signaling responses to endothelial cells. *Journal of Cell Biology*, 188(4), 595–609. <https://doi.org/10.1083/jcb.200906044>
- Chen, W., Tang, Y., Zheng, M., Jiang, J., Zhu, G., Liang, X., & Li, M. (2013). Regulation of plasminogen activator activity and expression by cyclic mechanical stress in rat mandibular condylar chondrocytes. *Molecular Medicine Reports*, 8(4), 1155–1162. <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1654>
- Chen, Z., Chen, Z., Zhao, N., & Shen, G. (2015). An animal model for inducing deviation of the mandible. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 73(11), 2207–2218. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.03.051>
- Chioldelli, L., Pacheco, A. de B., Missau, T. S., Silva, A. M. T. da, & Corrêa, E. C. R. (2016). Influência da hiper mobilidade articular generalizada sobre a articulação temporomandibular e a oclusão dentária: estudo transversal. *CoDAS*, 28(5), 551–557. <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20162014082>
- Chisnoiu, A. M., Picos, A. M., Popa, S., Chisnoiu, P. D., Lascu, L., Picos, A., & Chisnoiu, R. (2015). Factors involved in the etiology of temporomandibular disorders - a literature review. *Clujul Medical*, 88(4), 473–478. <https://doi.org/10.15386/cjmed-485>
- Cholasueksa, P., Warita, H., & Soma, K. (2004). Alterations of the rat temporomandibular joint in functional posterior displacement of the mandible. *Angle Orthodontist*, 74(5), 677–683. [https://doi.org/10.1043/0003-3219\(2004\)074<0677:AOTRTJ>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(2004)074<0677:AOTRTJ>2.0.CO;2)
- Chung, K., Richards, T., Nicot, R., Vieira, A. R., Cruz, C. V., Raoul, G., Ferri, J., & Sciote, J. J. (2017). ENPP1 and ESR1 genotypes associated with subclassifications of craniofacial asymmetry and severity of temporomandibular disorders. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 152(5), 631–645. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2017.03.024>
- Comerford, I., Kara, E. E., McKenzie, D. R., & McColl, S. R. (2014). Advances in understanding the pathogenesis of autoimmune disorders: focus on chemokines and lymphocyte trafficking. *British Journal of Haematology*, 164(3), 329–341. <https://doi.org/10.1111/bjh.12616>
- Cooper, B. C., & Kleinberg, I. (2007). Examination of a Large Patient Population for the Presence of Symptoms and Signs of Temporomandibular Disorders. *CRANIO®*, 25(2), 114–126. <https://doi.org/10.1179/crn.2007.018>
- D'Ippolito, S., Ursini, R., Giuliante, L., & Deli, R. (2014). Correlations between mandibular asymmetries and temporomandibular disorders (TMD). *International Orthodontics*, 12(2), 222–238. <https://doi.org/10.1016/j.ortho.2014.03.013>
- Dahlberg, G., Petersson, A., Westesson, P.-L., & Eriksson, L. (1995). Disk displacement and temporomandibular joint symptoms in orthognathic surgery patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 79(3), 273–277. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(05\)80219-7](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(05)80219-7)
- De Sousa, E. B., Casado, P. L., Neto, V. M., Duarte, M. E. L., & Aguiar, D. P. (2014).

## ЛИТЕРАТУРА

---

- Synovial fluid and synovial membrane mesenchymal stem cells: Latest discoveries and therapeutic perspectives. *Stem Cell Research and Therapy*, 5(5), 1–6.  
<https://doi.org/10.1186/scrt501>
- Detamore, M. S., & Athanasiou, K. A. (2003). Structure and function of the temporomandibular joint disc: Implications for tissue engineering. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 61(4), 494–506. <https://doi.org/10.1053/joms.2003.50096>
- Di Cesare Mannelli, L., Bani, D., Bencini, A., Brandi, M. L., Calosi, L., Cantore, M., Carossino, A. M., Ghelardini, C., Valtancoli, B., & Failli, P. (2013). Therapeutic Effects of the Superoxide Dismutase Mimetic Compound Me 2 DO2A on Experimental Articular Pain in Rats. *Mediators of Inflammation*, 2013, 1–11.  
<https://doi.org/10.1155/2013/905360>
- Dimitroulis, G. (1998). Fortnightly review. Temporomandibular disorders: A clinical update. *British Medical Journal*, 317(7152), 190–194.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.317.7152.190>
- Đıraçoğlu, D., Yıldırım, N. K., Saral, İ., Özkan, M., Karan, A., Özkan, S., & Aksoy, C. (2016). Temporomandibular dysfunction and risk factors for anxiety and depression. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, 29(3), 487–491.  
<https://doi.org/10.3233/BMR-150644>
- Egermark-Eriksson, I., Carlsson, G. E., Magnusson, T., & Thilander, B. (1990). A longitudinal study on malocclusion in relation to signs and symptoms of cranio-mandibular disorders in children and adolescents. *The European Journal of Orthodontics*, 12(4), 399–407. <https://doi.org/10.1093/ejo/12.4.399>
- Egermark, I., Magnusson, T., & Carlsson, G. E. (2003). A 20-year follow-up of signs and symptoms of temporomandibular disorders and malocclusions in subjects with and without orthodontic treatment in childhood. *The Angle Orthodontist*, 73(2), 109–115.  
[https://doi.org/10.1043/0003-3219\(2003\)73<109:AYFOSA>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(2003)73<109:AYFOSA>2.0.CO;2)
- Ernberg, M. (2017). The role of molecular pain biomarkers in temporomandibular joint internal derangement. *Journal of Oral Rehabilitation*, 44(6), 481–491.  
<https://doi.org/10.1111/joor.12480>
- Fanin, M., Tasca, E., Nascimbeni, A. C., & Angelini, C. (2009). Sarcolemmal Neuronal Nitric Oxide Synthase Defect in Limb-Girdle Muscular Dystrophy: An Adverse Modulating Factor in the Disease Course? *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 68(4), 383–390.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e31819cd612>
- Farias-Neto, A., Martins, A. P. V. B., Sánchez-Ayala, A., Rabie, A. B. M., Novaes, P. D., & Rizzatti-Barbosa, C. M. (2012). The effect of posterior tooth loss on the expression of type II collagen, IL-1 $\beta$  and VEGF in the condylar cartilage of growing rats. *Archives of Oral Biology*, 57(11), 1551–1557. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2012.05.002>
- Fay, J., Varoga, D., Wruck, C. J., Kurz, B., Goldring, M. B., & Pufe, T. (2006). Reactive oxygen species induce expression of vascular endothelial growth factor in chondrocytes and human articular cartilage explants. *Arthritis Research and Therapy*, 8(6), 1–8. <https://doi.org/10.1186/ar2102>
- Fernandes, G., Franco-Micheloni, A. L. úci, Siqueira, J. T. T. esserol., Gonçalves, D. A.
-



## ЛИТЕРАТУРА

- 
- parecid, G., & Camparis, C. M. ari. (2016). Parafunctional habits are associated cumulatively to painful temporomandibular disorders in adolescents. *Brazilian Oral Research*, 30, 1–7. <https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0015>
- Ferrara, N. (2004). Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocrine Reviews*, 25(4), 581–611. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0027>
- Firmani, M., Reyes, M., Becerra, N., Flores, G., Weitzman, M., & Espinosa, P. (2015). Bruxismo de sueño en niños y adolescentes. *Revista Chilena de Pediatría*, 86(5), 373–379. <https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.05.001>
- Forsythe, J. A., Jiang, B. H., Iyer, N. V., Agani, F., Leung, S. W., Koos, R. D., & Semenza, G. L. (1996). Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Molecular and Cellular Biology*, 16(9), 4604–4613. <https://doi.org/10.1128/MCB.16.9.4604>
- Fuentes, M. A., Opperman, L. A., Buschang, P., Bellinger, L. L., Carlson, D. S., & Hinton, R. J. (2003). Lateral functional shift of the mandible: Part I. Effects on condylar cartilage thickness and proliferation. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 123(2), 153–159. <https://doi.org/10.1067/mod.2003.5>
- Gassner, R. J., Buckley, M. J., Studer, R. K., Evans, C. H., & Agarwal, S. (2000). Interaction of strain and interleukin-1 in articular cartilage: effects on proteoglycan synthesis in chondrocytes. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 29(5), 389–394. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11071247>
- Gauer, R. L., & Semidey, M. J. (2015). Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. *American Family Physician*, 91(6), 378–386. <https://doi.org/10.1016/j.o000.2012.08.138>
- Goldring, M. B. (2000). Osteoarthritis and cartilage: the role of cytokines. *Current Rheumatology Reports*, 2(6), 459–465. <https://doi.org/10.1007/s11926-000-0021-y>
- Gonçalves, D. A. G., Camparis, C. M., Speciali, J. G., Franco, A. L., Castanharo, S. M., & Bigal, M. E. (2011). Temporomandibular Disorders Are Differentially Associated With Headache Diagnoses. *The Clinical Journal of Pain*, 27(7), 611–615. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31820e12f5>
- Grootveld, M., Henderson, E. B., Farrell, A., Blake, D. R., Parkes, H. G., & Haycock, P. (1991). Oxidative damage to hyaluronate and glucose in synovial fluid during exercise of the inflamed rheumatoid joint. Detection of abnormal low-molecular-mass metabolites by proton-n.m.r. spectroscopy. *Biochemical Journal*, 273(2), 459–467. <https://doi.org/10.1042/bj2730459>
- Grosso, A., Burger, M. G., Lunger, A., Schaefer, D. J., Banfi, A., & Di Maggio, N. (2017). It Takes Two to Tango: Coupling of Angiogenesis and Osteogenesis for Bone Regeneration. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 5(November), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2017.00068>
- Guillén, M. I., Megías, J., Clérigues, V., Gomar, F., & Alcaraz, M. J. (2008). The CO-releasing molecule CORM-2 is a novel regulator of the inflammatory process in osteoarthritic chondrocytes. *Rheumatology*, 47(9), 1323–1328. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken264>
- Güven, O., Tekin, U. S., Durak, I., Keller, E. E., & Hatipoglu, M. (2007). Superoxide
-

## ЛИТЕРАТУРА

---

- Dismutase Activity in Synovial Fluids in Patients With Temporomandibular Joint Internal Derangement. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65(10), 1940–1943. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2006.10.070>
- Güven, O., Tozoğlu, S., Tekin, U., Salmanoğlu, B., & Güneş, O. (2015). Relationship Between Activity of Glutathione Peroxidase and Nitric Oxide in Synovial Fluid and the Progression of Temporomandibular Joint Internal Derangement. *Journal of Craniofacial Surgery*, 26(3), e210–e213. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000001435>
- Gynther, G. W., Holmlund, A. B., Reinholt, F. P., & Lindblad, S. (1997). Temporomandibular joint involvement in generalized osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a clinical, arthroscopic, histologic, and immunohistochemical study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 26(1), 10–16. [https://doi.org/10.1016/S0901-5027\(97\)80838-7](https://doi.org/10.1016/S0901-5027(97)80838-7)
- Helmrich, U., Di Maggio, N., Güven, S., Groppa, E., Melly, L., Largo, R. D., Heberer, M., Martin, I., Scherberich, A., & Banfi, A. (2013). Osteogenic graft vascularization and bone resorption by VEGF-expressing human mesenchymal progenitors. *Biomaterials*, 34(21), 5025–5035. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.03.040>
- Hesse, K. L., Årtun, J., Joondeph, D. R., & Kennedy, D. B. (1997). Changes in condylar position and occlusion associated with maxillary expansion for correction of functional unilateral posterior crossbite. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 111(4), 410–418. [https://doi.org/10.1016/S0889-5406\(97\)80023-6](https://doi.org/10.1016/S0889-5406(97)80023-6)
- Hirata, F. H., Guimarães, A. S., de Oliveira, J. X., Moreira, C. R., Ferreira, E. T. T., & Cavalcanti, M. G. P. (2007). Evaluation of TMJ articular eminence morphology and disc patterns in patients with disc displacement in MRI. *Brazilian Oral Research*, 21(3), 265–271. <https://doi.org/10.1590/s1806-83242007000300013>
- Holmes, M. W. A., Bayliss, M. T., & Muir, H. (1988). Hyaluronic acid in human articular cartilage. Age-related changes in content and size. *Biochemical Journal*, 250(2), 435–441. <https://doi.org/10.1042/bj2500435>
- Hu, K., & Olsen, B. R. (2016). Osteoblast-derived VEGF regulates osteoblast differentiation and bone formation during bone repair. *Journal of Clinical Investigation*, 126(2), 509–526. <https://doi.org/10.1172/JCI82585>
- Huang, G. J., & Rue, T. C. (2006). Third-molar extraction as a risk factor for temporomandibular disorder. *The Journal of the American Dental Association*, 137(11), 1547–1554. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2006.0090>
- Huey, K. A., Smith, S. A., Sulaeman, A., & Breen, E. C. (2015). Skeletal myofiber VEGF is necessary for myogenic and contractile adaptations to functional overload of the plantaris in adult mice. *Journal of Applied Physiology*, 120(2), 188–195. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00638.2015>
- Ikeda, Y., Yonemitsu, I., Takei, M., Shibata, S., & Ono, T. (2014). Mechanical loading leads to osteoarthritis-like changes in the hypofunctional temporomandibular joint in rats. *Archives of Oral Biology*, 59(12), 1368–1376. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.08.010>
- Ingervall, B., Fredén, H., & Heyden, G. (1972). Histochemical study of mandibular joint
-

## ЛИТЕРАТУРА

- 
- adaptation in experimental posterior mandibular displacement in the rat. *Archives of Oral Biology*, 17(4), 661–671. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(72\)90192-6](https://doi.org/10.1016/0003-9969(72)90192-6)
- Inui, M., Fushima, K., & Sato, S. (1999). Facial asymmetry in temporomandibular joint disorders. *Journal of Oral Rehabilitation*, 26(5), 402–406. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2842.1999.00387.x>
- Ishii, T., & Yamaguchi, H. (2008). Influence of extraoral lateral force loading on the mandible in the mandibular development of growing rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 134(6), 782–791. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2006.10.032>
- Jensen, L., Andersen, L. L., Schrøder, H. D., Frandsen, U., & Sjøgaard, G. (2015). Neuronal Nitric Oxide Synthase Is Dislocated in Type I Fibers of Myalgic Muscle but Can Recover with Physical Exercise Training. *BioMed Research International*, 2015, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2015/265278>
- Jiménez-Silva, A., Peña-Durán, C., Tobar-Reyes, J., & Frugone-Zambra, R. (2017). Sleep and awake bruxism in adults and its relationship with temporomandibular disorders: A systematic review from 2003 to 2014. *Acta Odontologica Scandinavica*, 75(1), 36–58. <https://doi.org/10.1080/00016357.2016.1247465>
- Kawai, N., Tanaka, E., Langenbach, G. E. J., van Wessel, T., Sano, R., van Eijden, T. M. G. J., & Tanne, K. (2008). Jaw-muscle activity changes after the induction of osteoarthritis in the temporomandibular joint by mechanical loading. *Journal of Orofacial Pain*, 22(2), 153–162. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18548845>
- Khojastepour, L., Omid, M., Vojdani, M., & Bagheri, K. (2019). Investigating possible correlation between condylar asymmetry and clinical dysfunction indices in patients with temporomandibular dysfunction using Cone-beam computed tomographic. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 47(3), 438–442. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.12.012>
- Kida, Y., Kobayashi, M., Suzuki, T., Takeshita, A., Okamatsu, Y., Hanazawa, S., Yasui, T., & Hasegawa, K. (2005). Interleukin-1 stimulates cytokines, prostaglandin E and matrix metalloproteinase-1 production via activation of MAPK/AP-1 and NF- $\kappa$ B in human gingival fibroblasts. *Cytokine*, 29(4), 159–168. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2004.10.009>
- Kiliaridis, S., Mahboubi, P. H., Raadsheer, M. C., & Katsaros, C. (2007). Ultrasonographic Thickness of the Masseter Muscle in Growing Individuals with Unilateral Crossbite. *The Angle Orthodontist*, 77(4), 607–611. <https://doi.org/10.2319/101105-360>
- Kitagawa, Y., Hashimoto, K., Enomoto, S., Shioda, S., Nojyo, Y., & Sano, K. (2002). Maxillofacial Deformity and Change in the Histochemical Characteristics of the Masseter Muscle after Unilateral Sectioning of the Facial Nerve in Growing Rabbits. *ACTA HISTOCHEMICA ET CYTOCHEMICA*, 35(4), 305–313. <https://doi.org/10.1267/ahc.35.305>
- Kolbinson, D. A., Epstein, J. B., Senthilselvan, A., & Burgess, J. A. (1998). Effect of impact and injury characteristics on post-motor vehicle accident temporomandibular disorders. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 85(6), 665–673. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(98\)90033-6](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(98)90033-6)
-

## ЛИТЕРАТУРА

- 
- Koolstra, J. H., & van Eijden, T. M. G. J. (2005). Combined finite-element and rigid-body analysis of human jaw joint dynamics. *Journal of Biomechanics*, 38(12), 2431–2439. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2004.10.014>
- Kosmidou, I., Xagorari, A., Roussos, C., & Papapetropoulos, A. (2017). Reactive oxygen species stimulate VEGF production from C2C12 skeletal myotubes through a PI3K/Akt pathway. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 280(4), L585–L592. <https://doi.org/10.1152/ajplung.2001.280.4.L585>
- Kutin, G., & Hawes, R. R. (1969). Posterior cross-bites in the deciduous and mixed dentitions. *American Journal of Orthodontics*, 56(5), 491–504. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5261162>
- Landzberg, G., El-Rabbany, M., Klasser, G. D., & Epstein, J. B. (2017). Temporomandibular disorders and whiplash injury: a narrative review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 124(2), e37–e46. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.03.001>
- Latremoliere, A., & Costigan, M. (2011). GCH1, BH4 and pain. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 12(10), 1728–1741. <https://doi.org/10.2174/138920111798357393>
- Lee, J.-S., Zhang, Y., & Ro, J. Y. (2009). Involvement of neuronal, inducible and endothelial nitric oxide synthases in capsaicin-induced muscle hypersensitivity. *European Journal of Pain*, 13(9), 924–928. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.11.009>
- Leeuw, R., & Klasser, G. (2018). *Orofacial pain: guidelines for assessment, diagnosis, and management* (6th ed.). Quintessence.
- Li, Q. F., & Rabie, A. B. M. (2007). A new approach to control condylar growth by regulating angiogenesis. *Archives of Oral Biology*, 52(11), 1009–1017. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2007.05.009>
- Linder-Aronson, S. (1970). Adenoids. Their effect on mode of breathing and nasal airflow and their relationship to characteristics of the facial skeleton and the dentition. A biometric, rhino-manometric and cephalometro-radiographic study on children with and without adenoids. *Acta Oto-Laryngologica. Supplementum*, 265, 1–132. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5272140>
- Liu, C., Kaneko, S., & Soma, K. (2007). Effects of a mandibular lateral shift on the condyle and mandibular bone in growing rats: A morphological and histological study. *Angle Orthodontist*, 77(5), 787–793. <https://doi.org/10.2319/091806-377>
- Liu, J., Dai, J., Wang, Y., Lai, S., & Wang, S. (2017). Significance of new blood vessels in the pathogenesis of temporomandibular joint osteoarthritis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 13(5), 2325–2331. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4234>
- Liu, Y. D., Liao, L. F., Zhang, H. Y., Lu, L., Jiao, K., Zhang, M., Zhang, J., He, J. J., Wu, Y. P., Chen, D., & Wang, M. Q. (2014). Reducing dietary loading decreases mouse temporomandibular joint degradation induced by anterior crossbite prosthesis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 22(2), 302–312. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.11.014>
- Lopatiènè, K., & Trumphytè, K. (2018). Relationship between unilateral posterior crossbite and mandibular asymmetry during late adolescence. *Stomatologija*, 20(3), 90–95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30531163>
- Lotz, M., Blanco, F. J., von Kempis, J., Dudler, J., Maier, R., Villiger, P. M., & Geng, Y.
-

## ЛИТЕРАТУРА

- 
- (1995). Cytokine regulation of chondrocyte functions. *The Journal of Rheumatology. Supplement*, 43, 104–108. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7752111>
- Maglione, H. O., de Zavaleta, L. A., Laraudo, J., Falisi, G., & Fernandez, F. (2013). Temporomandibular Dysfunction: Internal Derangement Associated with Facial and/or Mandibular Asymmetry. *CRANIO®*, 31(4), 276–282. <https://doi.org/10.1179/crn.2013.31.4.005>
- Maixner, W., Diatchenko, L., Dubner, R., Fillingim, R. B., Greenspan, J. D., Knott, C., Ohrbach, R., Weir, B., & Slade, G. D. (2011). Orofacial pain prospective evaluation and risk assessment study - The OPFERA study. *Journal of Pain*, 12(11 SUPPL.), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.08.002>
- Martin, M. D., Wilson, K. J., Ross, B. K., & Souter, K. (2007). Intubation risk factors for temporomandibular joint/facial pain. *Anesthesia Progress*, 54(3), 109–114. [https://doi.org/10.2344/0003-3006\(2007\)54\[109:IRFFTF\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.2344/0003-3006(2007)54[109:IRFFTF]2.0.CO;2)
- McInnes, I. B., Leung, B. P., Field, M., Wei, X. Q., Huang, F. P., Sturrock, R. D., Kinninmonth, A., Weidner, J., Mumford, R., & Liew, F. Y. (1996). Production of nitric oxide in the synovial membrane of rheumatoid and osteoarthritis patients. *The Journal of Experimental Medicine*, 184(4), 1519–1524. <https://doi.org/10.1084/jem.184.4.1519>
- Melsen, B., Stensgaard, K., & Pedersen, J. (1979). Sucking habits and their influence on swallowing pattern and prevalence of malocclusion. *The European Journal of Orthodontics*, 1(4), 271–280. <https://doi.org/10.1093/ejo/1.4.271>
- Michelotti, A., Iodice, G., Piergentili, M., Farella, M., & Martina, R. (2016). Incidence of temporomandibular joint clicking in adolescents with and without unilateral posterior cross-bite: a 10-year follow-up study. *Journal of Oral Rehabilitation*, 43(1), 16–22. <https://doi.org/10.1111/joor.12337>
- Miki, T. (1972). [Studies on the morphogenesis and age changes of the temporomandibular joint of normal rats]. *Kyoto Daigaku Kokukagaku Kiyo. Bulletin of Stomatology, Kyoto University*, 12(1), 1–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4511421>
- Milkiewicz, M., Hudlicka, O., Brown, M. D., & Silgram, H. (2005). Nitric oxide, VEGF, and VEGFR-2: interactions in activity-induced angiogenesis in rat skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 289(1), H336–H343. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01105.2004>
- Mino-Oka, A., Izawa, T., Shinohara, T., Mori, H., Yasue, A., Tomita, S., & Tanaka, E. (2017). Roles of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  in the temporomandibular joint. *Archives of Oral Biology*, 73, 274–281. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.10.028>
- Miyazaki, M., Yonemitsu, I., Takei, M., Kure-Hattori, I., & Ono, T. (2016). The imbalance of masticatory muscle activity affects the asymmetric growth of condylar cartilage and subchondral bone in rats. *Archives of Oral Biology*, 63, 22–31. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.11.020>
- Muroi, Y., Kakudo, K., & Nakata, K. (2007). Effects of Compressive Loading on Human Synovium-derived Cells. *Journal of Dental Research*, 86(8), 786–791. <https://doi.org/10.1177/154405910708600819>
- Murphy, M. K., MacBarb, R. F., Wong, M. E., & Athanasiou, K. A. (2013). Temporomandibular Disorders: A Review of Etiology, Clinical Management, and
-

## ЛИТЕРАТУРА

- 
- Tissue Engineering Strategies. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 28(6), e393–e414. <https://doi.org/10.11607/jomi.te20>
- Nakano, H., Maki, K., Shibasaki, Y., & Miller, A. J. (2004). Three-dimensional changes in the condyle during development of an asymmetrical mandible in a rat: A microcomputed tomography study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 126(4), 410–420. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2004.04.016>
- Nakao, Y., Konno-Nagasaka, M., Toriya, N., Arakawa, T., Kashio, H., Takuma, T., & Mizoguchi, I. (2015). Proteoglycan Expression Is Influenced by Mechanical Load in TMJ Discs. *Journal of Dental Research*, 94(1), 93–100. <https://doi.org/10.1177/0022034514553816>
- Nazarian, A., von Stechow, D., Zurakowski, D., Müller, R., & Snyder, B. D. (2008). Bone Volume Fraction Explains the Variation in Strength and Stiffness of Cancellous Bone Affected by Metastatic Cancer and Osteoporosis. *Calcified Tissue International*, 83(6), 368–379. <https://doi.org/10.1007/s00223-008-9174-x>
- Niida, S., Kaku, M., Amano, H., Yoshida, H., Kataoka, H., Nishikawa, S., Tanne, K., Maeda, N., Nishikawa, S.-I., & Kodama, H. (1999). Vascular Endothelial Growth Factor Can Substitute for Macrophage Colony-Stimulating Factor in the Support of Osteoclastic Bone Resorption. *The Journal of Experimental Medicine*, 190(2), 293–298. <https://doi.org/10.1084/jem.190.2.293>
- Nishimura, M., Segami, N., Kaneyama, K., Suzuki, T., & Miyamaru, M. (2002). Proinflammatory cytokines and arthroscopic findings of patients with internal derangement and osteoarthritis of the temporomandibular joint. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 40(1), 68–71. <https://doi.org/10.1054/bjom.2001.0742>
- Nozawa-Inoue, K., Amizuka, N., Ikeda, N., Suzuki, A., Kawano, Y., & Maeda, T. (2003). Synovial membrane in the temporomandibular joint—Its morphology, function and development. *Archives of Histology and Cytology*, 66(4), 289–306. <https://doi.org/10.1679/aohc.66.289>
- Ogura, N., & Kondoh, T. (2015). Molecular aspects in inflammatory events of temporomandibular joint: Microarray-based identification of mediators. *Japanese Dental Science Review*, 51(1), 10–24. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2014.09.001>
- Ohno-Nakahara, M. (2004). Induction of CD44 and MMP Expression by Hyaluronidase Treatment of Articular Chondrocytes. *Journal of Biochemistry*, 135(5), 567–575. <https://doi.org/10.1093/jb/mvh069>
- Okeson, J. P. (2013). *Management of temporomandibular disorders and occlusion* (7th ed.). Mosby, Elsevier Inc.
- Pereira, Y. C. L., Do Nascimento, G. C., Iyomasa, D. M., & Iyomasa, M. M. (2014). Muscle characterization of reactive oxygen species in oral diseases. *Acta Odontologica Scandinavica*, 73(2), 81–86. <https://doi.org/10.3109/00016357.2014.954267>
- Petersen, S. V., Oury, T. D., Ostergaard, L., Valnickova, Z., Wegrzyn, J., Thøgersen, I. B., Jacobsen, C., Bowler, R. P., Fattman, C. L., Crapo, J. D., & Enghild, J. J. (2004). Extracellular Superoxide Dismutase (EC-SOD) Binds to Type I Collagen and Protects Against Oxidative Fragmentation. *Journal of Biological Chemistry*, 279(14), 13705–13710. <https://doi.org/10.1074/jbc.M310217200>
-

## ЛИТЕРАТУРА

- 
- Piancino, M. G., Falla, D., Merlo, A., Vallelonga, T., de Biase, C., Dalessandri, D., & Debernardi, C. (2016). Effects of therapy on masseter activity and chewing kinematics in patients with unilateral posterior crossbite. *Archives of Oral Biology*, 67, 61–67. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.03.013>
- Piancino, M. G., Farina, D., Talpone, F., Merlo, A., & Bracco, P. (2009). Muscular activation during reverse and non-reverse chewing cycles in unilateral posterior crossbite. *European Journal of Oral Sciences*, 117(2), 122–128. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2008.00601.x>
- Poikela, A., Kantomaa, T., Pirttiniemi, P., Tuukkanen, J., & Pietila, K. (2000). Unilateral masticatory function changes the proteoglycan content of mandibular condylar cartilage in rabbit. *Cells Tissues Organs*, 167(1), 49–57. <https://doi.org/https://doi.org/10.1159/000016766>
- Poluha, R. L., De La Torre Canales, G., Costa, Y. M., Grossmann, E., Bonjardim, L. R., & Conti, P. C. R. (2019). Temporomandibular joint disc displacement with reduction: A review of mechanisms and clinical presentation. *Journal of Applied Oral Science*, 27, 1–9. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2018-0433>
- Powers, S. K., Smuder, A. J., & Criswell, D. S. (2011). Mechanistic Links Between Oxidative Stress and Disuse Muscle Atrophy. *Antioxidants & Redox Signaling*, 15(9), 2519–2528. <https://doi.org/10.1089/ars.2011.3973>
- Pufe, T., Harde, V., Petersen, W., Goldring, M. B., Tillmann, B., & Mentlein, R. (2004). Vascular endothelial growth factor(VEGF) induces matrix metalloproteinase expression in immortalized chondrocytes. *The Journal of Pathology*, 202(3), 367–374. <https://doi.org/10.1002/path.1527>
- Rabie, A. B. M., Wong, L., & Tsai, M. (2003). Replicating mesenchymal cells in the condyle and the glenoid fossa during mandibular forward positioning. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 123(1), 49–57. <https://doi.org/10.1067/mod.2003.46>
- Ralston, S. H. (1997). The Michael Mason Prize Essay 1997. Nitric oxide and bone: what a gas! *Rheumatology*, 36(8), 831–838. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/36.8.831>
- Robinson, J. L., Johnson, P. M., Kister, K., Yin, M. T., Chen, J., & Wadhwa, S. (2020). Estrogen signaling impacts temporomandibular joint and periodontal disease pathology. *Odontology*, 108(2), 153–165. <https://doi.org/10.1007/s10266-019-00439-1>
- Rodrigues, L., Traina, A. A., Nakamai, L. F., & Luz, J. G. de C. (2009). Effects of the unilateral removal and dissection of the masseter muscle on the facial growth of young rats. *Brazilian Oral Research*, 23(1), 89–95. <https://doi.org/10.1590/S1806-83242009000100015>
- Roldán, S. I., Restrepo, L. G., Isaza, J. F., Vélez, L. G., & Buschang, P. H. (2016). Are maximum bite forces of subjects 7 to 17 years of age related to malocclusion? *Angle Orthodontist*, 86(3), 456–461. <https://doi.org/10.2319/051315-323.1>
- Sato, C., Muramoto, T., & Soma, K. (2006). Functional lateral deviation of the mandible and its positional recovery on the rat condylar cartilage during the growth period. *Angle Orthodontist*, 76(4), 591–597. [https://doi.org/10.1043/0003-3219\(2006\)076\[0591:FLDOTM\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(2006)076[0591:FLDOTM]2.0.CO;2)
-

## ЛИТЕРАТУРА

- 
- Schmid, K. M., Kugler, R., Nalabothu, P., Bosch, C., & Verna, C. (2018). The effect of pacifier sucking on orofacial structures: a systematic literature review. *Progress in Orthodontics*, 19(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s40510-018-0206-4>
- Schroder, U., & Schroder, I. (1984). Early treatment of unilateral posterior crossbite in children with bilaterally contracted maxillae. *The European Journal of Orthodontics*, 6(1), 65–69. <https://doi.org/10.1093/ejo/6.1.65>
- Scott, J. L., Gabrielides, C., Davidson, R. K., Swingler, T. E., Clark, I. M., Wallis, G. A., Boot-Handford, R. P., Kirkwood, T. B. L., Talyor, R. W., & Young, D. A. (2010). Superoxide dismutase downregulation in osteoarthritis progression and end-stage disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(8), 1502–1510. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.119966>
- Segami, N., Suzuki, T., Sato, J., Miyamaru, M., Nishimura, M., & Yoshimura, H. (2003). Does joint effusion on T2 magnetic resonance images reflect synovitis? Part 3. Comparison of histologic findings of arthroscopically obtained synovium in internal derangements of the temporomandibular joint. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 95(6), 761–766. <https://doi.org/10.1067/moe.2003.243>
- Shen, G., & Darendeliler, M. A. (2005). The adaptive remodeling of condylar cartilage - A transition from chondrogenesis to osteogenesis. *Journal of Dental Research*, 84(8), 691–699. <https://doi.org/10.1177/154405910508400802>
- Shinohara, T., Izawa, T., Mino-Oka, A., Mori, H., Iwasa, A., Inubushi, T., Yamaguchi, Y., & Tanaka, E. (2016). Hyaluronan metabolism in overloaded temporomandibular joint. *Journal of Oral Rehabilitation*, 43(12), 921–928. <https://doi.org/10.1111/joor.12443>
- Sonnesen, L. (2001). Bite force in pre-orthodontic children with unilateral crossbite. *The European Journal of Orthodontics*, 23(6), 741–749. <https://doi.org/10.1093/ejo/23.6.741>
- Stocum, D. L., & Roberts, W. E. (2018). Part I: Development and Physiology of the Temporomandibular Joint. *Current Osteoporosis Reports*, 16(4), 360–368. <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0447-7>
- Suenaga, S., Abeyama, K., Hamasaki, A., Mimura, T., & Noikura, T. (2001). Temporomandibular disorders: relationship between joint pain and effusion and nitric oxide concentration in the joint fluid. *Dentomaxillofacial Radiology*, 30(4), 214–218. <https://doi.org/10.1038/sj.dmfr.4600610>
- Sülün, T., Cemgil, T., Duc, J. M. P., Rammelsberg, P., Jäger, L., & Gernet, W. (2001). Morphology of the mandibular fossa and inclination of the articular eminence in patients with internal derangement and in symptom-free volunteers. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 92(1), 98–107. <https://doi.org/10.1067/moe.2001.114621>
- Takahashi, T., Kondoh, T., Fukuda, M., Yamazaki, Y., Toyosaki, T., & Suzuki, R. (1998). Proinflammatory cytokines detectable in synovial fluids from patients with temporomandibular disorders. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 85(2), 135–141. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(98\)90415-2](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(98)90415-2)
- Takahashi, T., Kondoh, T., Ohtani, M., Homma, H., & Fukuda, M. (1999). Association
-



## ЛИТЕРАТУРА

---

- between arthroscopic diagnosis of temporomandibular joint osteoarthritis and synovial fluid nitric oxide levels. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 88(2), 129–136. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(99\)70105-8](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(99)70105-8)
- Tanaka, E., Detamore, M. S., & Mercuri, L. G. (2008). Degenerative Disorders of the Temporomandibular Joint: Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Journal of Dental Research*, 87(4), 296–307. <https://doi.org/10.1177/154405910808700406>
- Tanaka, Eiji, Aoyama, J., Miyauchi, M., Takata, T., Hanaoka, K., Iwabe, T., & Tanne, K. (2005). Vascular endothelial growth factor plays an important autocrine/paracrine role in the progression of osteoarthritis. *Histochemistry and Cell Biology*, 123(3), 275–281. <https://doi.org/10.1007/s00418-005-0773-6>
- Tanaka, Toru, Kanai, H., Sekiguchi, K., Aihara, Y., Yokoyama, T., Arai, M., Kanda, T., Nagai, R., & Kurabayashi, M. (2000). Induction of VEGF Gene Transcription by IL-1  $\beta$  is Mediated Through Stress-activated MAP Kinases and Sp1 Sites in Cardiac Myocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 32(11), 1955–1967. <https://doi.org/10.1006/jmcc.2000.1228>
- Tanaka, Toshio, Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2014). IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 6(10), a016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>
- Tesser-Viscaíno, S. A., Denadai-Souza, A., Teixeira, S. A., Ervolino, E., Cruz-Rizzolo, R. J., Costa, S. K., Muscará, M. N., & Casatti, C. A. (2009). Putative antinociceptive action of nitric oxide in the caudal part of the spinal trigeminal nucleus during chronic carrageenan-induced arthritis in the rat temporomandibular joint. *Brain Research*, 1302, 85–96. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.09.056>
- Thilander, B., Wahlund, S., & Lennartsson, B. (1984). The effect of early interceptive treatment in children with posterior cross-bite. *The European Journal of Orthodontics*, 6(1), 25–34. <https://doi.org/10.1093/ejo/6.1.25>
- Thilander, Birgit, & Bjerklin, K. (2012). Posterior crossbite and temporomandibular disorders (TMDs): Need for orthodontic treatment? *European Journal of Orthodontics*, 34(6), 667–673. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjr095>
- Tsanidis, N., Antonarakis, G. S., & Kiliaridis, S. (2016). Functional changes after early treatment of unilateral posterior cross-bite associated with mandibular shift: a systematic review. *Journal of Oral Rehabilitation*, 43(1), 59–68. <https://doi.org/10.1111/joor.12335>
- van'T Hof, R. J., & Ralston, S. H. (2001). Nitric oxide and bone. *Immunology*, 103(3), 255–261. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2001.01261.x>
- Veli, I., Uysal, T., Ozer, T., Ucar, F. I., & Erüz, M. (2011). Mandibular asymmetry in unilateral and bilateral posterior crossbite patients using cone-beam computed tomography. *The Angle Orthodontist*, 81(6), 966–974. <https://doi.org/10.2319/022011-122.1>
- Wahl, S. M., McCartney-Francis, N., Chan, J., Dionne, R., Ta, L., & Orenstein, J. M. (2003). Nitric Oxide in Experimental Joint Inflammation. *Cells Tissues Organs*, 174(1–2), 26–33. <https://doi.org/10.1159/000070572>
-

## ЛИТЕРАТУРА

- 
- Wang, D. S., Miura, M., Demura, H., & Sato, K. (1997). Anabolic Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on Osteoblasts Are Enhanced by Vascular Endothelial Growth Factor Produced by Osteoblasts and by Growth Factors Produced by Endothelial Cells\*. *Endocrinology*, 138(7), 2953–2962. <https://doi.org/10.1210/endo.138.7.5275>
- Wang, Y., Branicky, R., Noë, A., & Hekimi, S. (2018). Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *Journal of Cell Biology*, 217(6), 1915–1928. <https://doi.org/10.1083/jcb.201708007>
- Wattanachai, T., Yonemitsu, I., Kaneko, S., & Soma, K. (2009). Functional lateral shift of the mandible effects on the expression of eCM in rat temporomandibular cartilage. *Angle Orthodontist*, 79(4), 652–659. <https://doi.org/10.2319/080808-417.1>
- Westergren-Thorsson, G., Bagher, M., Andersson-Sjöland, A., Thiman, L., Löfdahl, C. G., Hallgren, O., Bjermer, L., & Larsson-Callerfelt, A. K. (2018). VEGF synthesis is induced by prostacyclin and TGF- $\beta$  in distal lung fibroblasts from COPD patients and control subjects: Implications for pulmonary vascular remodelling. *Respirology*, 23(1), 68–75. <https://doi.org/10.1111/resp.13142>
- Woodside, D. G., Metaxas, A., & Altuna, G. (1987). The influence of functional appliance therapy on glenoid fossa remodeling. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 92(3), 181–198. [https://doi.org/10.1016/0889-5406\(87\)90411-2](https://doi.org/10.1016/0889-5406(87)90411-2)
- Wu, J., Fang, L., Lin, Q., & Willis, W. D. (2001). Nitric oxide synthase in spinal cord central sensitization following intradermal injection of capsaicin. *Pain*, 94(1), 47–58. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00340-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00340-2)
- Wu, M., Lin, X., Gu, Z., Xu, T., Liu, L., & Zhou, Y. (2012). Mandibular lateral shift induces the increased expression of TGF- $\beta$ , VEGF, and Col-II in the condyle of rat temporomandibular joints. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 114(5), S167–S173. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2011.11.024>
- Wu, Y., Adeeb, S., & Doschak, M. R. (2015). Using micro-CT derived bone microarchitecture to analyze bone stiffness - a case study on osteoporosis rat bone. *Frontiers in Endocrinology*, 6(MAY), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00080>
- Yamaza, T., Masuda, K. F., Atsuta, I., Nishijima, K., Kido, M. A., & Tanaka, T. (2004). Oxidative stress induced DNA damage in the synovial cells of the temporomandibular joint in the rat. *Journal of Dental Research*, 83(8), 619–624. <https://doi.org/https://doi.org/10.1177%2F154405910408300807>
- Yáñez-Vico, R.-M., Iglesias-Linares, A., Torres-Lagares, D., Gutiérrez-Pérez, J.-L., & Solano-Reina, E. (2013). Association between craniofacial asymmetry and unilateral temporomandibular joint sounds in adult patients using 3D-computed tomography. *Oral Diseases*, 19(4), 406–414. <https://doi.org/10.1111/odi.12020>
- Yoneyama, T., & Hatakeyama, K. (2001). Ligand binding to the inhibitory and stimulatory GTP cyclohydrolase I/GTP cyclohydrolase I feedback regulatory protein complexes. *Protein Science : A Publication of the Protein Society*, 10(4), 871–878. <https://doi.org/10.1110/ps.38501>
- Yu, J., Liang, F., Huang, H., Pirttiniemi, P., & Yu, D. (2018). Effects of loading on chondrocyte hypoxia, HIF-1 $\alpha$  and VEGF in the mandibular condylar cartilage of young rats. *Orthodontics & Craniofacial Research*, 21(1), 41–47.
-

## ЛИТЕРАТУРА

---

<https://doi.org/10.1111/ocr.12212>

- Zelzer, E., McLean, W., Ng, Y.-S., Fukai, N., Reginato, A. M., Lovejoy, S., D'Amore, P. A., & Olsen, B. R. (2002). Skeletal defects in VEGF(120/120) mice reveal multiple roles for VEGF in skeletogenesis. *Development (Cambridge, England)*, 129(8), 1893–1904. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11934855>
- Zelzer, E., & Olsen, B. R. (2005). Multiple roles of vascular endothelial growth factor (VEGF) in skeletal development, growth, and repair. *Current Topics in Developmental Biology*, 65, 169–187. [https://doi.org/10.1016/S0070-2153\(04\)65006-X](https://doi.org/10.1016/S0070-2153(04)65006-X)
- Zhang, M., Wang, H., Zhang, J., Zhang, H., Yang, H., Wan, X., Jing, L., Lu, L., Liu, X., Yu, S., Chang, W., & Wang, M. (2016). Unilateral anterior crossbite induces aberrant mineral deposition in degenerative temporomandibular cartilage in rats. *Osteoarthritis and Cartilage*, 24(5), 921–931. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.12.009>

---

## 9. БИОГРАФИЈА

Др Вања Раичковић Стојић рођена је 08.01.1987. године у Подгорици. Завршила је прва три разреда средње школе у Гимназији „Слободан Шкеровић“ у Подгорици, а четврти разред је завршила у „McKinney High School“, Dallas, Texas. Стоматолошки факултет, Универзитета у Београду др Стојић је уписала школске 2005/06. године, а дипломирала 2011. године са просечном оценом 9,24. Др Вања Стојић је докторске студије уписала школске 2011/12. на Стоматолошком факултету у Београду. Све испите предвиђене планом и програмом докторских студија положила је са просечном оценом 9,94. Приправнички стаж је обавила на Стоматолошком факултету током 2012. године, а стручни испит положила у марту 2013. године. Од јуна 2012. године је ангажована као сарадник на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије (бр. 17502) “Контрола бола и молекуларни механизми као фактори регенеративне терапије у стоматологији код здравих пацијената са дијабетес мелитусом”.

Током основних студија др Стојић је обављала низ функција, била је председник Студентског парламента Стоматолошког факултета (2007.-2009. године), студент продекан (2009.-2010. године), члан Савета Стоматолошког факултета (2009.-2010. године) и члан Студентског парламента Универзитета у Београду (2010.-2011.).

Др Стојић има богат научно-истраживачки рад, објавила је 4 рада у часописима са СЦИ листе, поглавље у иностраној књизи, презентовала је 30 радова на домаћим и иностраним конгресима, а одржала је и 2 предавања по позиву.

---

## Изјава о ауторству

Име и презиме аутора **Вања Стојић**

Број индекса **4016/2011**

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

**“Испитивање ћелијских механизма укључених у морфолошке промене темпоромандибуларног зглоба пацова са експериментално изазваном латералном девијацијом мандибуле”**

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

**Потпис аутора**

У Београду, 28.12.2020

\_\_\_\_\_

---

## **Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада**

Име и презиме аутора **Вања Стојић**

Број индекса **4016/2011**

Студијски програм **Мултидисциплинарни приступ решавању базичних и клиничких проблема у стоматологији**

Наслов рада **Испитивање ћелијских механизма укључених у морфолошке промене темпоромандибуларног зглоба пацова са експериментално изазваном латералном девијацијом мандибуле**

Ментор **проф. др Бранислав Глишић**  
**проф. др Јелена Рогановић**

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

**Потпис аутора**

У Београду, 28.12.2020.

\_\_\_\_\_

---

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

**“Испитивање ћелијских механизма укључених у морфолошке промене темпоромандибуларног зглоба пацова са експериментално изазваном латералном девијацијом мандибуле”**

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.  
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

**Потпис аутора**

У Београду, 28.12.2020.

\_\_\_\_\_

---

1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.