

Эффекты омега-3 жирных кислот в сочетанной экспериментальной модели пародонтита и метаболического синдрома

О.А. Непрелюк, С.И. Жадько, М.А. Кривенцов, И.Г. Романенко, А.Я. Непрелюк

Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Патогенетически потенцируя друг друга, и пародонтит, и метаболический синдром являются состояниями, которые зачастую предполагают использование общих иммуномодулирующих подходов к терапии. При этом в литературе имеется ряд противоречивых данных, касающихся взаимосвязи пародонтита и метаболического синдрома, а также фрагментарные сведения о потенциальных эффектах применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК) в качестве адъювантной терапии, направленной на снижение интенсивности воспалительного ответа и степени резорбции костной ткани. Исходя из этого, целью данного экспериментального исследования явилась оценка воспалительного ответа и остеорезорбции в тканях пародонта в условиях пародонтита и метаболического синдрома, а также эффектов ω -3 ПНЖК.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проведено на самцах белых крыс линии Вистар (30 крыс), которые были разделены на пять групп: контрольную группу, группу пародонтита, группу сочетанного пародонтита и метаболического синдрома, группу пародонтита с применением омега-3 жирных кислот и группу сочетанного пародонтита и метаболического синдрома с применением омега-3 жирных кислот. Методы исследования включали в себя биохимический анализ для подтверждения метаболического синдрома, обзорный гистопатологический и морфометрический анализ с оценкой степени воспалительной реакции, остеорезорбции и количества остеокластов, а также молекулярно-генетический анализ уровней относительной экспрессии мРНК генов TNF α , IL-1 β , RANK и OPG.

Результаты. На основании полученных данных установлено, что метаболический синдром у лабораторных животных оказывает негативное потенцирующее влияние как на провоспалительный ответ, так и на выраженность лакунарной остеокластической резорбции лакунарной кости. Применение ω -3 ПНЖК в дозе 40 мг/кг на протяжении 30 дней статистически достоверно снижало выраженность воспалительной инфильтрации в тканях пародонта ($3,17 \pm 0,21$ и $1,83 \pm 0,21$ в контрольной группе и в группе с коррекцией, $p = 0,001$) и количество остеокластов ($1,75 \pm 0,35$ и $3,75 \pm 0,45$ в контрольной группе и в группе с коррекцией, $p = 0,003$) со снижением экспрессии мРНК TNF α , IL-1 β и RANK. Аналогичная направленность эффектов применения ω -3 ПНЖК была выявлена в группе с сочетанным метаболическим синдромом, хотя их проявление было существенно ниже.

Заключение. Представленные данные расширяют имеющиеся представления о взаимосвязи пародонтита и метаболического синдрома, а также указывают на потенциал применения ω -3 ПНЖК в качестве профилактического или терапевтического средства коррекции, как в условиях изолированного пародонтита, так и на фоне метаболического синдрома.

Ключевые слова: пародонтит, метаболический синдром, воспаление, остеорезорбция, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

Для цитирования: Непрелюк ОА, Жадько СИ, Кривенцов МА, Романенко ИГ, Непрелюк АЯ. Эффекты омега-3 жирных кислот в сочетанной экспериментальной модели пародонтита и метаболического синдрома. *Пародонтология*. 2024;29(3):000-000. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2024-978>.

The impact of omega-3 fatty acids in a combined experimental model of periodontitis and metabolic syndrome

O.A. Neprelyuk, S.I. Zhad'ko, M.A. Kriventsov, I.G. Romanenko, A.Ya. Neprelyuk

Medical Institute named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federatio

ABSTRACT

Relevance. Periodontitis and metabolic syndrome are interrelated conditions that often aggravate each other through shared pathogenic mechanisms, highlighting the need for integrated immunomodulatory therapeutic approaches. Despite this, existing literature presents inconsistent data regarding the interplay between periodontitis and metabolic syndrome, as well as limited insights into the potential benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFAs) as an adjuvant therapy. Specifically, the role of ω -3 PUFAs in modulating the inflammatory response and mitigating bone resorption remains inadequately explored. Therefore, this study aims to evaluate the inflammatory response and osteoresorption in periodontal tissues under the combined conditions of periodontitis and metabolic syndrome, while also assessing the therapeutic effects of ω -3 PUFAs.

Materials and methods. This experimental study was conducted using 30 male Wistar rats, which were randomly assigned to one of five groups: a control group, a periodontitis group, a combined periodontitis and metabolic syndrome group, a periodontitis group treated with omega-3 fatty acids, and a combined periodontitis and metabolic syndrome group treated with omega-3 fatty acids. The study employed several research methodologies. Biochemical analyses were performed to confirm the presence of metabolic syndrome. Histopathological and morphometric assessments were conducted to evaluate the inflammatory response, the extent of osteoresorption, and the number of osteoclasts in the periodontal tissues. Additionally, molecular genetic analysis was used to measure the relative mRNA expression levels of key inflammatory and osteoclastogenic markers, including TNF α , IL-1 β , RANK, and OPG.

Results. The data demonstrated that metabolic syndrome in laboratory animals significantly exacerbates both the pro-inflammatory response and the extent of lacunar osteoclastic bone resorption. Administration of ω -3 PUFAs at a dose of 40 mg/kg over 30 days led to a statistically significant reduction in inflammatory infiltration within the periodontal tissues (3.17 ± 0.21 in the control group vs. 1.83 ± 0.21 in the treated group, $p = 0.001$) and a decrease in the number of osteoclasts (3.75 ± 0.45 in the control group vs. 1.75 ± 0.35 in the treated group, $p = 0.003$). Additionally, there was a notable reduction in the expression levels of TNF α , IL-1 β , and RANK mRNA. Similar but less pronounced effects were observed in the group with combined metabolic syndrome following ω -3 PUFA administration.

Conclusion. These findings enhance the current understanding of the interplay between periodontitis and metabolic syndrome, highlighting the potential of ω -3 PUFAs as a preventive or therapeutic intervention. ω -3 PUFAs may be effective in mitigating inflammatory responses and bone resorption, both in cases of isolated periodontitis and when accompanied by metabolic syndrome.

Keywords: periodontitis, metabolic syndrome, inflammation, osteoresorption, omega-3 polyunsaturated fatty acids.

For citation: Neprelyuk OA, Zhad'ko SI, Kriventsov MA, Romanenko IG, Neprelyuk AY. The impact of omega-3 fatty acids in a combined experimental model of periodontitis and metabolic syndrome. *Parodontologiya*. 2024;29(3):000-000 (in Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2024-978>.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Пародонтит представляет собой хроническое воспалительно-деструктивное заболевание, в качестве основного механизма развития которого на сегодняшний день рассматривается дисрегуляторный иммунный ответ в тканях пародонта, приводящий к прогрессирующей утрате альвеолярной кости [1]. Несмотря на расширение представлений об этиопатогенезе, пародонтит остается одним из наиболее распространенных заболеваний зубочелюстной системы, особенно среди лиц старшей возрастной группы [2]. Отчасти это связано с ростом эпидемиологических показателей таких системных заболеваний, как сахарный диабет и метаболический синдром, которые могут выступать в качестве значимых факторов риска развития пародонтита и рефрактерности его течения [3]. С этой точки зрения, и метаболический синдром, который проявляется инсулинорезистентностью и нарушением толерантности к глюкозе, ожирением по центральному типу, дислипидемией и артериальной гипертензией [4], и пародонтит являются заболеваниями, которые тесно связаны с нарушением иммунного ответа [5, 6].

Патогенетически потенцируя друг друга, и пародонтит, и метаболический синдром трудно поддаются лечению и зачастую предполагают использование общих иммуномодулирующих подходов к терапии, включая применение так называемых нутрицевтиков [7]. В качестве дополнительного фундаментального обоснования выступает расширение представлений о разрешающей фазе воспаления и роли в нем липоксинов – эндогенных биологически активных веществ, естественными прекурсорами которых являются омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3 ПНЖК) (главным образом, эйкозапентаеновая кислота и докозагексаеновая кислота) [8, 9]. При этом в литературе имеется ряд противоречивых данных, касающихся взаимосвязи пародонтита и метаболического синдрома, а также лишь фрагментарные сведения в отношении потенциальных эффектов применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и их производных в качестве адъювантной терапии, направленной на снижение интенсивности воспалительного ответа и степени резорбции костной ткани за счет индукции разрешающей фазы воспаления.

Исходя из вышесказанного, целью данного пилотного экспериментального исследования явилась

оценка локального воспалительного ответа и явлений остеорезорбции в тканях пародонта в условиях пародонтита и метаболического синдрома, а также эффектов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные и экспериментальная модель сочетанной патологии

Экспериментальное исследование проведено на самцах белых крыс линии Вистар массой тела 180–200 г, содержащихся в стандартных условиях вивария с *ad libitum* доступом к воде и еде. Крысы содержались в стандартных пластиковых клетках в условиях с контролируемой температурой и влажностью с соблюдением 12-часового цикла освещенности. В соответствии со схемой эксперимента, крыс случайным образом распределяли в группы: контрольная группа (К) ($n = 6$) – животные с доступом к обычной питьевой воде и «ложным» наложением лигатуры; группа пародонтита (П) ($n = 6$) – животные с доступом к обычной питьевой воде и наложением лигатуры; группа сочетанного пародонтита и метаболического синдрома (П+МС) ($n = 6$) – животные со сформированным метаболическим синдромом (20% раствор фруктозы) и наложением лигатуры; группа пародонтита с применением омега-3 жирных кислот

(П+ $\omega 3$) ($n = 6$) и группа сочетанного пародонтита и метаболического синдрома с применением омега-3 жирных кислот (П+МС+ $\omega 3$) ($n = 6$). Общее количество животных, задействованных в эксперименте, составляло 30 крыс. Схема эксперимента визуально представлена на рисунке 1.

Для создания экспериментальной модели метаболического синдрома у лабораторных животных использовали стандартную методику с заменой обычной питьевой воды на 20% водный раствор фруктозы с *ad libitum* доступом к нему на протяжении двух месяцев [10]. Формирование у экспериментальных животных метаболического синдрома подтверждали путем оценки динамики массы тела, изменений биохимических показателей (уровень триглицеридов и уровень глюкозы в плазме крови), а также признаков ожирения по абдоминальному типу и жировой дистрофии печени на момент выведения из эксперимента.

Моделирование пародонтита осуществляли с использованием ранее описанной модифицированной упрощенной методики наложения лигатуры вокруг нижних резцов [11]. В частности, после глубокой седации животных раствором ксилазина гидрохлорида (1 мг/мл) с использованием иглодержателя и атрауматичной иглы осуществляли прошивание области межзубного сосочка нижних резцов с вестибулярной стороны с использованием 5–0 шовного

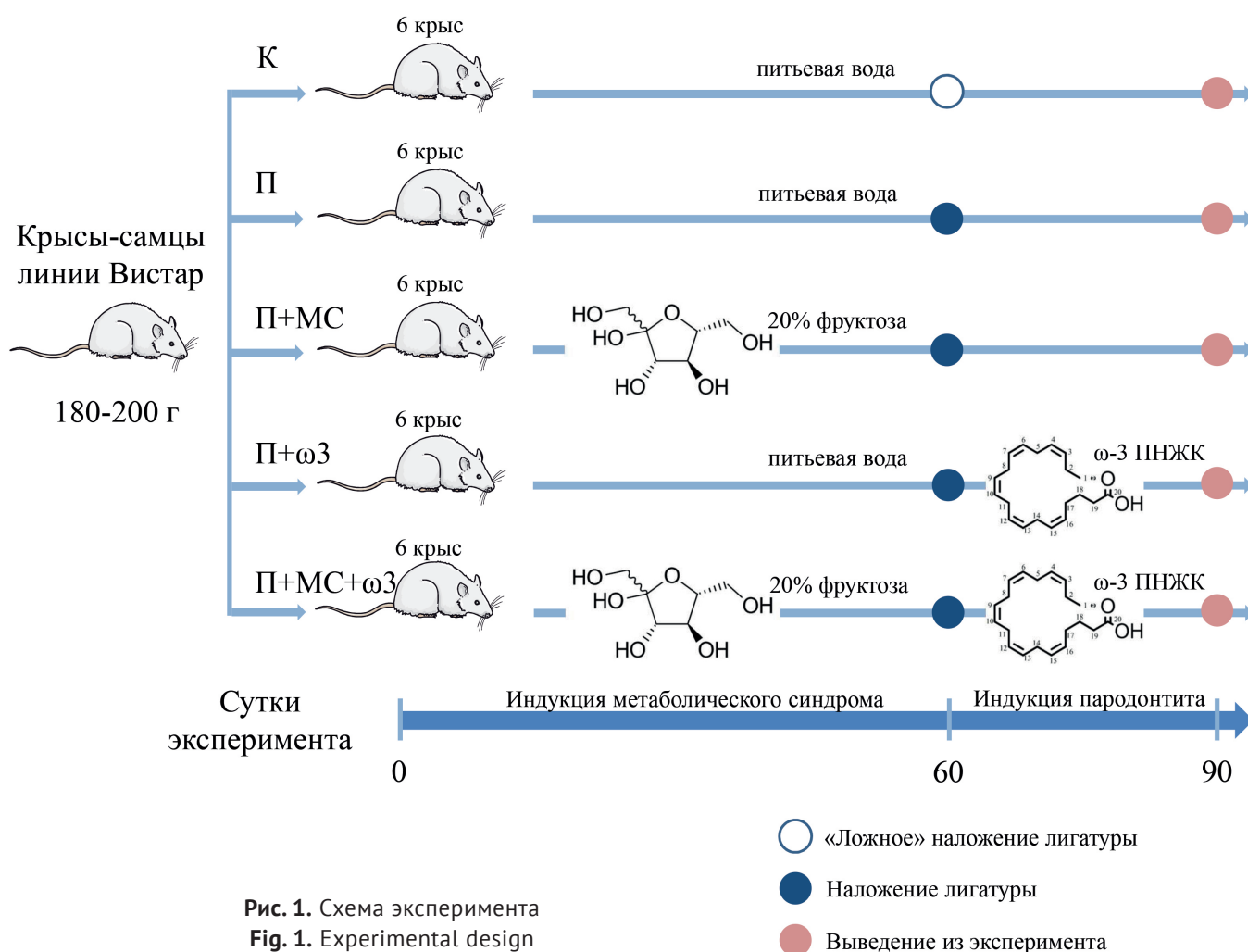


Рис. 1. Схема эксперимента
Fig. 1. Experimental design

материала с последующим обвязыванием нижних резцов лигатурой в форме «8» и с фиксацией нити на язычной поверхности. В контрольной группе животных также осуществляли прошивание межзубного сосочка в области нижних резцов, но без наложения лигатуры. После процедуры на протяжении эксперимента проводили мониторинг позиционирования лигатуры, отложения зубного налета и местных воспалительных изменений со стороны десны. Выведение животных из эксперимента осуществляли путем декапитации под наркозом спустя 30 дней после наложения лигатуры / «ложного» наложения лигатуры с взятием образцов крови для проведения биохимического анализа (с использованием стандартного автоматического биохимического анализатора) и образцов десны и зубочелюстных сегментов для проведения молекулярно-генетического и морфологического анализа.

В группах П + ω 3 и П + МС + ω 3 введение ω -3 ПНЖК осуществляли ежедневно, начиная с первого дня после наложения лигатуры и на протяжении всего периода эксперимента, в дозе 40 мг/кг массы тела путем введения масляного раствора *per os*.

Морфологический анализ

Полученные образцы зубочелюстных сегментов в области нижних резцов фиксировали в нейтральном забуференном 10% формалине на протяжении ~24 часов с последующей декальцинацией в 10% растворе ЭДТА на протяжении ~2 недель. В дальнейшем проводили стандартную гистологическую подготовку с использованием гибридного гистологического процессора Logos (Milestone Medical, Италия), модуля Leica EG1150 (Leica Biosystems, Германия) и автоматического ротационного микротом Leica RM2255 (Leica Biosystems, Германия). Для проведения описательного гистопатологического и морфометрического анализа образцы окрашивали гематоксилином и эозином (ГЭ) с последующей оцифровкой с исполь-

зованием гистосканера Aperio CS2 (Leica Biosystems, Германия) и анализом цифровых изображений с использованием программного обеспечения Aperio ImageScope и ImageJ [12].

Оценка степени воспалительного ответа и резорбции костной ткани альвеолярного отростка осуществлялась полуколичественным методом по шкале: 0 – отсутствие воспалительной инфильтрации и признаков резорбции костной ткани; 1 – незначительно или умеренно выраженная воспалительная инфильтрация с отсутствием признаков резорбции костной ткани; 2 – умеренная диффузная или очаговая воспалительная инфильтрация с начальными признаками резорбции костной ткани; 3 – выраженная воспалительная инфильтрация с признаками выраженной лакунарной резорбции кости; 4 – выраженная воспалительная инфильтрация с признаками массивного разрушения костной ткани / остеолита [13]. В дополнение к этому осуществляли подсчет количества многоядерных остеокластоподобных клеток на единицу длины (1000 мкм) поверхности кортикального слоя альвеолярного отростка. Морфометрический анализ осуществляли в каждом из полученных образцов, по меньшей мере в трех различных репрезентативных полях зрения с последующим усреднением полученных результатов.

Количественный ПЦР анализ

в режиме реального времени (кПЦР)

Для выделения РНК сразу после взятия образцы десны гомогенизировали с последующим выделением общей РНК с использованием набора «РНК-Экстрани» (Синтол) в соответствии с инструкциями производителя. Количество и чистоту РНК определяли с использованием спектрофотометра Nano-500 (Хеликон) с длиной волны поглощения 260/280 нм. В соответствии с инструкцией производителя с использованием набора MMLV RT (Синтол) осуществляли обратную транскрипцию РНК в кДНК с последующим проведением кПЦР анализа на аппарате CFX 96 TOUCH Real-Time PCR (Bio-Rad). Оценивали относительную экспрессию мРНК генов IL-1 β (интерлейкин-1 бета), TNF- α (фактор некроза опухоли альфа), RANK (рецептор-активатор ядерного фактора каппа бета) и OPG (остеопротегерин) (таблица 1). В качестве стандартного (конститутивного) гена использовали мРНК β -актина. Подбор праймеров осуществляли с использованием базы данных Primer-BLAST [14]. Изменения экспрессии генов рассчитывали по методу $\Delta\Delta C_t$ [15]. Результирующий показатель $2^{-\Delta\Delta C_t}$ отражает относительное изменение экспрессии мРНК целевого гена в исследуемом образце по отношению к контрольному образцу.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных, включая данные относительной экспрессии мРНК и данные морфометрического анализа, проводили

Таблица 1. Набор праймеров для проведения кПЦР

Table 1. Primers used for RT-qPCR

мРНК mRNA	Последовательности прямых (F) и обратных (R) праймеров Forward (F) and reverse (R) primer sequences
β -актин β -actin	F: AAGTACCCCATTTGAACACGG
	R: ATCACAATGCCAGTGGTACG
IL-1 β	F: TTGAGTCTGCACAGTTCCCC
	R: GTCCTGGGGAAGGCATTAGG
TNF- α	F: CCAGTTCTCTTCAAGGGACAA
	R: CTCCTGGTATGAAATGGCAAATC
RANK	F: GTACCATGATCGAGGCTGGG
	R: GATAGTCCGCAGGTACGCTC
OPG	F: ACACACCAACTGCAGCTCAC
	R: TGTCCACCAGAACAACCTCAGC

методами описательной статистики с использованием программного обеспечения Statistica (версия 10, StatSoft, Inc.). На основании полученных количественных данных осуществляли построение вариационных рядов с оценкой нормальности их распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка [16]. Полученные данные количественного анализа предоставляли в качестве средних значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Статическую значимость различий между группами оценивали с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни, с пороговым значением $P < 0,05$ в качестве статистически достоверного.

Морфологический и лабораторный блок экспериментального исследования проведен в центральной научно-исследовательской лаборатории ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского» на поверенном сертифицированном оборудовании. Проведение экспериментального исследования осуществлялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и в рамках одобренной комитетом по биоэтике тематики научно-исследовательской работы кафедры ортопедической стоматологии ордена Трудового Красного

Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского».

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группах экспериментальных животных с индукцией метаболического синдрома (П+МС и П+МС+ $\omega 3$) путем замены питьевой воды на 20% раствор фруктозы к 60-м суткам эксперимента отмечено статистически достоверное увеличение массы тела в сравнении с контрольной группой (на 15,8% и 18,6% в группах П+МС и П+МС+ $\omega 3$, соответственно), а также характерные для метаболического синдрома изменения со стороны биохимических показателей крови в части гиперлипидемии и гипергликемии (рис. 2). На момент выведения животных из эксперимента формирование метаболического синдрома также подтверждалось наличием у крыс макроскопических признаков абдоминального ожирения и выраженной жировой дистрофии печени. В группе с метаболическим синдромом применение ω -3 ПНЖК (П+МС+ $\omega 3$) сопровождалось тенденцией к некоторой нормализации биохимических показателей, однако не достигая уровня статистической достоверности в сравнении с группой без коррекции (П+МС).

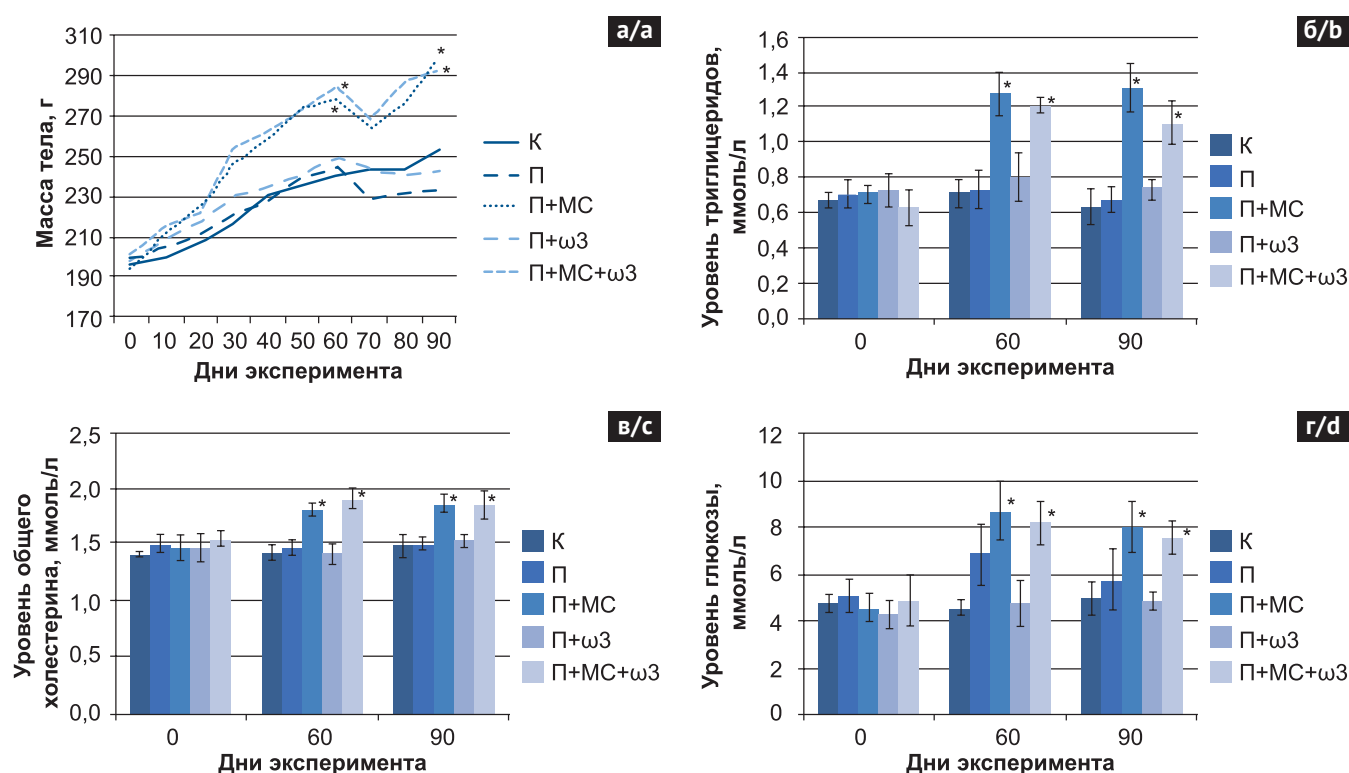


Рис. 2. Динамика изменений массы тела и биохимических показателей в группах экспериментальных животных: а) динамика массы тела крыс на протяжении эксперимента; б) уровень триглицеридов в плазме крови; в) уровень общего холестерина в плазме крови; г) уровень глюкозы в плазме крови.

*статистически достоверные отклонения от контрольной группы ($p < 0,05$)

Fig. 2. Dynamics of body weight and biochemical parameters in experimental animal groups:

а) Body weight progression of rats throughout the experiment; б) Plasma triglyceride concentrations; в) Total plasma cholesterol levels; г) Plasma glucose concentrations.

*statistically significant differences from the control group ($p < 0,05$)

Спустя 30 суток после наложения лигатуры вокруг нижних резцов с прошиванием межзубного сосочка у экспериментальных крыс отмечали выраженные изменения со стороны тканей пародонта, проявляющиеся макроскопически в выраженном отложении зубного налета в области лигатуры и атрофии соответствующего сегмента альвеолярного отростка нижней челюсти (рис. 3). Какие-либо значимые различия макроскопической картины экспериментально индуцированного пародонтита в группах П, П + МС, П + $\omega 3$ и П + МС + $\omega 3$ отсутствовали.

Во всех группах животных с наложением лигатуры гистопатологические изменения характеризовались выраженной в той или иной степени воспалительной инфильтрацией (включая субэпителиальную воспалительную смешанно-клеточную инфильтрацию и воспалительную инфильтрацию в области периодонтальной связки), расширением периодонтальной связки с признаками гемодинамических нарушений и активной лакунарной резорбцией подлежащей костной ткани альвеолярного отростка. При этом в группе сочетанной патологии (П + МС) как воспалительные изменения, представленные в виде диффузных или очаговых воспалительных лимфоцитозитарных инфильтратов с примесью нейтрофилов, так и признаки остеокластической резорбции костной ткани были выражены в большей степени, что указывает на негативный эффект метаболического синдрома на индукцию поражения тканей пародонта. В группах с коррекцией ω -3 ПНЖК (П + $\omega 3$ и П + МС + $\omega 3$), наоборот, признаки воспалительной реакции и явления остеорезорбции характеризовались меньшей выраженностью (рис. 4). Выявленные особенности описательной гистопатологической картины подтверждались количественными морфо-

метрическими данными по шкале воспалительного ответа и резорбции костной ткани, а также количества остеокластов на поверхности кортикального слоя альвеолярного отростка (рис. 5).

Показатели по шкале воспалительного ответа и резорбции костной ткани в группах с индукцией пародонтита существенно превышали значение в контрольной группе и составляли $3,17 \pm 0,21$ и $3,58 \pm 0,15$ в группах П и П + МС, соответственно, не различаясь между собой статистически достоверно ($p =$

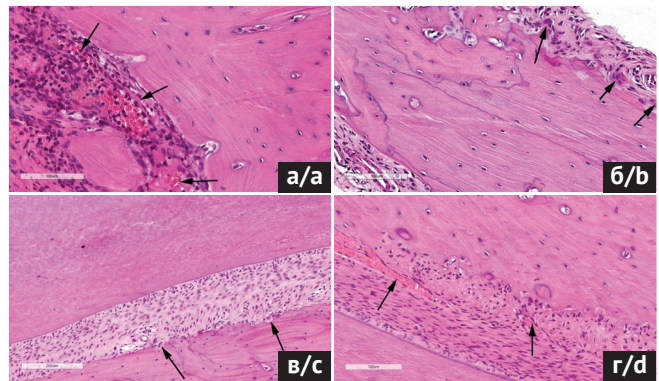


Рис. 4. Гистопатологические изменения в тканях пародонта: а) выраженные явления смешанной воспалительной инфильтрации с гиперемией сосудов микроциркуляторного русла (стрелки) в области периодонтальной связки; экспериментальная группа П, окраска ГЭ, ув. $\times 400$; б) явления значительной лакунарной деструкции костной ткани с многочисленными остеокластами (стрелки) на поверхности кортикального слоя со стороны периодонтальной связки; экспериментальная группа П + МС, окраска ГЭ, ув. $\times 400$; в) расширение периодонтальной связки с незначительными признаками воспалительной инфильтрации и единичными остеокластами (стрелки) на поверхности кости; экспериментальная группа П + $\omega 3$, окраска ГЭ, ув. $\times 200$; г) признаки незначительной воспалительной инфильтрации с сохранением гиперемии сосудов (стрелки) и начальных признаков лакунарной резорбции костной ткани; экспериментальная группа П + МС + $\omega 3$, окраска ГЭ, ув. $\times 200$

Fig. 4. Histopathological changes in periodontal tissues: a) pronounced mixed inflammatory infiltration with hyperemia of microvasculature (arrows) in the periodontal ligament; experimental group P, H&E stain, magnification $\times 400$; b) significant lacunar resorption of bone tissue with numerous osteoclasts (arrows) on the surface of the cortical bone adjacent to the periodontal ligament; experimental group P + MS, H&E stain, magnification $\times 400$; c) widening of the periodontal ligament with mild inflammatory infiltration and isolated osteoclasts (arrows) on the bone surface; experimental group P + $\omega 3$, H&E stain, magnification $\times 200$; d) mild inflammatory infiltration with persistent vascular hyperemia (arrows) and early signs of lacunar bone resorption; experimental group P + MS + $\omega 3$, H&E stain, magnification $\times 200$



Рис. 3. Макроскопическая картина местных изменений со стороны зубочелюстного сегмента в области нижних резцов (экспериментальная группа П):

- а) на момент наложения лигатуры (60-е сутки);
- б) спустя 30 суток после наложения лигатуры (лигатура удалена для лучшей визуализации) (90-е сутки)

Fig. 3. Macroscopic assessment of local changes in the dentoalveolar segment around the lower incisors (experimental group P):

- a) At the time of ligature placement (day 60);
- b) 30 days after ligature placement (ligature removed for improved visualization) (day 90)

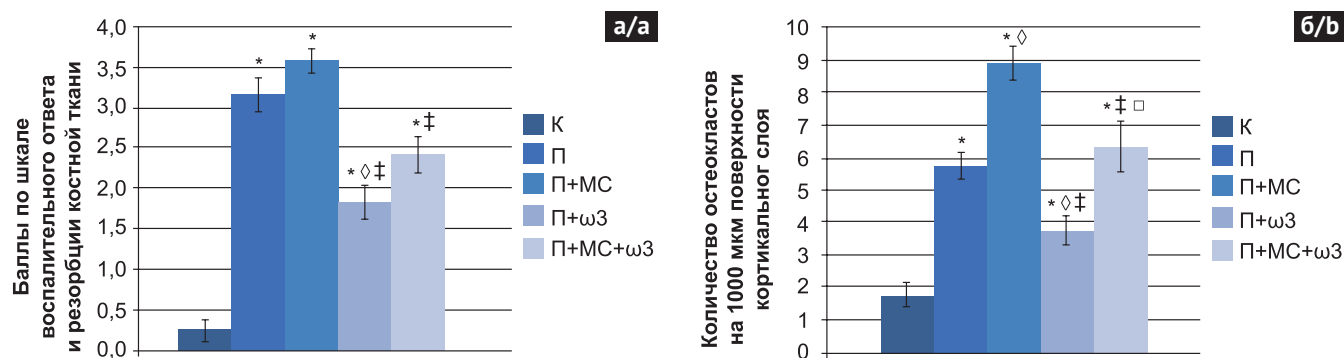


Рис. 5. Морфометрическая оценка по шкале воспалительного ответа и выраженности резорбции костной ткани, а также количества остеокластов в экспериментальных группах (90 сутки эксперимента):

- а) баллы по шкале воспалительного ответа и выраженности резорбции костной ткани;
 б) количество остеокластов на единицу поверхности (1000 мкм) кортикального слоя альвеолярного отростка.

* – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой (К);

◇ – $p < 0,05$ в сравнении с группой пародонтита (П);

‡ – $p < 0,05$ в сравнении с группой сочетанного пародонтита и метаболического синдрома (П + МС);

□ – $p < 0,05$ в сравнении с группой пародонтита на фоне коррекции ω-3 ПНЖК (П + ω3)

Fig. 5. Morphometric analysis of the inflammatory response, bone resorption severity, and osteoclast count in the experimental groups (90 days):

- a) Inflammatory response and bone resorption severity scores;

- b) Number of osteoclasts per unit surface area (1000 μm^2) of the cortical layer of the alveolar process.

* – $p < 0.05$ compared to the control group (C);

◇ – $p < 0.05$ compared to the periodontitis group (P);

‡ – $p < 0.05$ compared to the combined periodontitis and metabolic syndrome group (P + MS);

□ – $p < 0.05$ compared to the periodontitis group treated with ω-3 PUFAs (P + ω3)

0,19). При этом применение в качестве коррекции ω-3 ПНЖК приводило к статистически достоверному снижению данного показателя, который составлял $1,83 \pm 0,21$ в группе П + ω3 ($p = 0,001$ в сравнении с группой П) и $2,42 \pm 0,23$ в группе П+МС+ω3 ($p = 0,002$ в сравнении с группой П+МС). Статистически достоверные различия между двумя группами с коррекцией ω-3 ПНЖК отсутствовали ($p = 0,11$).

Выявленные различия между экспериментальными группами при проведении описательного гистопатологического анализа с точки зрения выраженности лакунарной резорбции костной ткани также подтверждались в увеличении количества остеокластов. В группах П, П+МС, П+ω3 и П+МС+ω3 данный количественный показатель существенно превышал контрольные значения и составил $5,57 \pm 0,43$ ($p < 0,0001$), $8,92 \pm 0,53$ ($p < 0,0001$), $3,75 \pm 0,45$ ($p = 0,003$) и $6,33 \pm 0,77$ ($p < 0,0001$), соответственно. При этом в группах с коррекцией ω-3 ПНЖК количество остеокластов было статистически достоверно меньше, чем в аналогичных группах без коррекции ($p = 0,005$ в группе П+ω3 в сравнении с группой П и $p = 0,02$ в группе П+МС+ω3 в сравнении с группой П+МС). Также обращает на себя внимание, что индукция пародонтита на фоне метаболического синдрома, как в группах без коррекции, так и в группах с коррекцией, приводила к существенно большей представленности активных остеокластов на поверхности кортикальной пластинки ($p < 0,001$ в группе П + МС в

сравнении с группой П и $p = 0,007$ в группе П + МС + ω3 в сравнении с группой П + ω3).

Результаты, полученные в отношении экспрессии мРНК генов TNF-α, IL-1β, RANK и OPG, в целом соответствовали и подтверждали данные описательного гистологического и морфометрического анализа. В группе с изолированным пародонтитом (П) уровень относительной экспрессии мРНК провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-1β по сравнению с контрольной группой был статистически достоверно повышен в 3,2 ($p = 0,0008$) и 3,9 ($p < 0,0001$) раза (рис. 6). Аналогичное увеличение экспрессии в 3,1 раза ($p < 0,0001$) выявлено и в отношении гена RANK, регулирующего дифференцировку и активацию остеокластов с последующей резорбцией и ремоделированием костной ткани. Изменение показателя относительной экспрессии мРНК OPG статистически достоверно не отличалось от контрольного значения ($p = 0,12$).

В группе животных с сочетанной патологией (П + МС) также наблюдалось статистически достоверное увеличение относительной экспрессии изученных мРНК в сравнении с контрольной группой, за исключением мРНК OPG. При этом уровень относительной экспрессии мРНК RANK статистически достоверно превышал аналогичный показатель в группе с изолированным пародонтитом, что указывает на потенцирование процессов остеорезорбции в условиях метаболического синдрома.

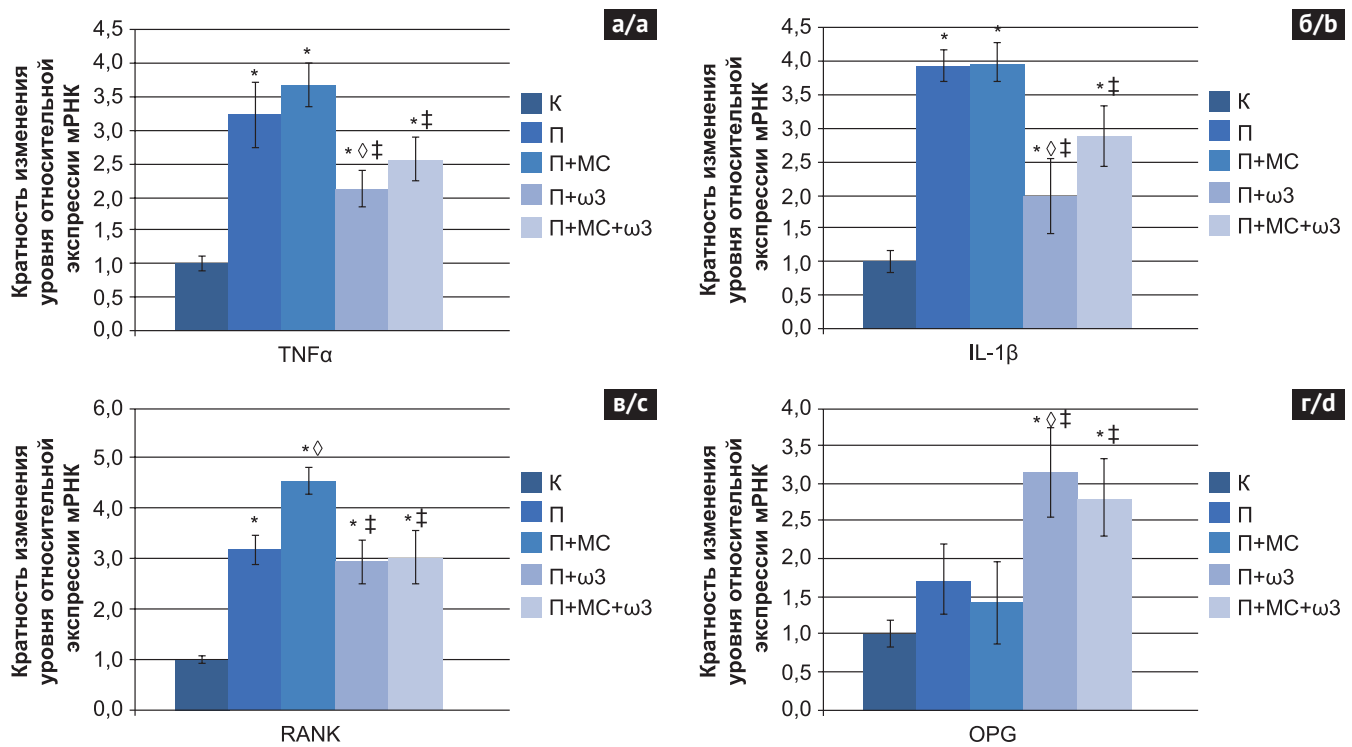


Рис. 6. Изменение уровня относительной экспрессии мРНК в тканях пародонта:

а) относительная экспрессия мРНК гена TNFα; б) относительная экспрессия мРНК гена IL-1β;

в) относительная экспрессия мРНК гена RANK; г) относительная экспрессия мРНК гена OPG.

* – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой (К); † – $p < 0,05$ в сравнении с группой пародонтита (П);

‡ – $p < 0,05$ в сравнении с группой сочетанного пародонтита и метаболического синдрома (П + MC)

Fig. 6. Changes in relative mRNA expression levels in periodontal tissues:

a) Relative mRNA expression of TNFα; b) Relative mRNA expression of IL-1β;

c) Relative mRNA expression of RANK; d) Relative mRNA expression of OPG.

* – $p < 0,05$ compared to the control group (C); † – $p < 0,05$ compared to the periodontitis group (P);

‡ – $p < 0,05$ compared to the combined periodontitis and metabolic syndrome group (P + MS)

В группах с коррекцией ω -3 ПНЖК отмечена положительная динамика в отношении уровня относительной экспрессии всех изученных мРНК со статистически достоверным снижением уровней мРНК провоспалительных цитокинов TNFα и IL-1β (в сравнении с группами без коррекции) и увеличением экспрессии мРНК OPG, что указывает на активацию процессов остеосинтеза. При этом ни в отношении провоспалительных цитокинов, ни в отношении мРНК RANK применение ω -3 ПНЖК не позволило достичь исходных контрольных значений. Также анализ не выявил каких-либо статистически достоверных различий по уровням относительной экспрессии мРНК между группами П + ω 3 и П + MC + ω 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в эксперименте данные, основывающиеся на результатах описательного гистологического анализа, морфометрического анализа и анализа уровней относительной экспрессии мРНК ключевых генов в тканях пародонта, свидетельствуют о негативном потенцирующем влиянии ме-

таболического синдрома как на местный воспалительный ответ, так и на выраженность лакунарной остеокластической резорбции костной ткани альвеолярного отростка. В качестве ключевых подтверждений этого выступает выявленное статистически достоверное увеличение количества активных остеокластов на поверхности кортикального слоя альвеолярного отростка, а также статистически достоверное увеличение относительной экспрессии мРНК RANK в группе П + MC по сравнению с группой П. Другие объективные показатели в группе сочетанной патологии также характеризовались тенденцией к более выраженным изменениям (включая показатели шкалы воспалительного ответа и уровни относительной экспрессии мРНК провоспалительных цитокинов TNFα и IL-1β), однако данные отклонения в сравнении с группой изолированного пародонтита не достигали уровня статистической достоверности.

Выявленные особенности течения экспериментально индуцированного пародонтита на фоне метаболического синдрома согласуются с другими экспериментальными данными. В частности, в исследовании Li Y и соавт. (2015) было показано,

что метаболический синдром ассоциирован с увеличением интенсивности воспалительного ответа и более выраженной утратой костной ткани альвеолярного отростка у животных с липополисахарид-индуцированным пародонтитом [17]. В частности, в условиях метаболического синдрома, индуцированного диетой с высоким содержанием жиров, со стороны тканей пародонта наблюдалось повышение экспрессии провоспалительных цитокинов (интерлейкина 6, моноцитарного хемоаттрактантного белка 1, RANKL и макрофагального колониестимулирующего фактора), усиление остеокластогенеза и деструкции альвеолярного отростка челюсти. Аналогичные результаты были получены и в других экспериментальных исследованиях сочетанной патологии [13, 18, 19]. В качестве основного потенциального механизма негативного влияния метаболического синдрома на развитие пародонтита выступает системное усиление провоспалительного ответа, в том числе за счет высвобождения адипокинов (TNF- α , IL-6 и лептина) с увеличением в тканях пародонта оксидативного стресса и развитием локального самоподдерживающегося дисрегуляторного иммунного ответа [20]. Особую роль в данном случае отводят TNF- α , поскольку данный цитокин играет ключевую роль в развитии пародонтита, так как приводит к активации остеокластов с последующей резорбцией костной ткани [21]. Провоспалительные цитокины, в свою очередь, приводят к активации различных металлопротеиназ [22], которые в условиях оксидативного стресса ведут к дезорганизации соединительнотканного компонента периодонтальной связки [23, 24]. Помимо этого, было показано, что резистентность к инсулину способна приводить к возрастанию соотношения RANKL/OPG и стимулировать пролиферацию и активацию остеокластов в тканях пародонта. В различных моделях продемонстрирована корреляция уровня гликированного гемоглобина HbA1C с уровнем экспрессии цитокинов, особенно OPG и RANKL [25].

Вместе с тем, несмотря на обширную доказательную базу взаимосвязи между пародонтитом и метаболическим синдромом по данным исследований *in vitro* и *in vivo*, данные клинических исследований и метаанализов зачастую являются противоречивыми, демонстрируя в одних случаях наличие положительной корреляции между заболеваниями [26-28], а в других случаях – неоднозначное влияние либо отсутствие зависимости [29, 30]. При этом гетерогенные результаты в клинических исследованиях и метаанализах могут быть связаны с различными дизайнами исследований, гетерогенностью исследуемых популяций, особенностями питания и образа жизни, что с одной стороны диктует необходимость проведения дополнительных крупных многоцентровых исследований, а с другой стороны – расширение фундаментальных представлений о закономерностях и механизмах взаимосвязи между пародонти-

том и метаболическим синдромом с позиций реализации дисрегуляторного иммунного ответа.

Как и в отношении взаимосвязи пародонтита и метаболического синдрома, в литературе имеются противоречивые данные в отношении потенциальной эффективности применения ω -3 ПНЖК как в условиях пародонтита, так и в условиях сочетанной патологии на фоне метаболического синдрома. В целом большинство систематических обзоров и метаанализов указывают на эффективность профилактического или терапевтического применения ω -3 ПНЖК в коррекции экспериментально индуцированного пародонтита [31, 32]. В данном экспериментальном исследовании также была подтверждена эффективность применения ω -3 ПНЖК в условиях пародонтита со статистически достоверным снижением показателей воспалительного ответа и резорбции костной ткани, количества остеокластов и экспрессии мРНК TNF α и RANK. Полученные результаты согласуются с данными других, как экспериментальных, так и клинических исследований, демонстрирующих подавление интенсивности воспалительного ответа и остеокластической активности со снижением местного и системного уровней провоспалительных цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6) и некоторых металлопротеиназ [33-35]. В то же время остаются невыясненными вопросы дозозависимости и продолжительности эффектов ω -3 ПНЖК, также как и ключевых механизмов.

Применительно к эффективности применения ω -3 ПНЖК в условиях сочетанного пародонтита и метаболического синдрома в литературе имеются лишь единичные сведения. В частности, в исследовании Oliveira MOA и соавт. (2023) было показано, что применение ω -3 ПНЖК в условиях экспериментально индуцированного пародонтита (как изолированного, так и на фоне метаболического синдрома) приводило к достоверному подавлению резорбции костной ткани в группе животных с пародонтитом, однако не продемонстрировало эффективности в группе с сочетанной патологией [36]. В отличие от этого, результаты проведенного исследования указывают на наличие статистически достоверной положительной динамики со стороны тканей пародонта в условиях развившегося метаболического синдрома (группа П + МС + ω 3) (как в отношении воспалительной реакции, так и в отношении показателей остеокластической резорбции), хотя степень проявления данных эффектов была меньше, чем в группе с изолированным пародонтитом (группа П + ω 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом, по результатам проведенного экспериментального исследования на основании данных описательного гистологического, морфометрического и молекулярно-генетического анализа установлено, что метаболический синдром у лабо-

раторных животных оказывает негативное потенцирующее влияние, как на провоспалительный ответ, так и на выраженность лакунарной остеокластической резорбции костной ткани альвеолярного отростка. Применение ω -3 ПНЖК в дозе 40 мг/кг на протяжении 30 дней статистически достоверно снижало выраженность воспалительной инфильтрации в тканях пародонта, степень остеорезорбции и количество остеокластов со снижением экспрессии мРНК TNF α , IL-1 β и RANK и увеличением экспрессии мРНК OPG. Аналогичная направленность эффектов применения ω -3 ПНЖК была выявлена в группе с сочетанным метаболическим синдромом, хотя их проявление было существенно ниже. Полученные данные расширяют имеющиеся представления о взаимос-

вязи пародонтита с метаболическим синдромом и потенциальных эффектах ω -3 ПНЖК, открывая перспективы дальнейших исследований с целью выяснения ключевых механизмов и разработки подходов к патогенетической коррекции.

Финансирование

Исследование проведено за счет гранта Российского научного фонда и Республики Крым №24-25-20055, <https://rscf.ru/project/24-25-20055/>.

Financing

The research was carried out at the expense of a grant from the Russian Science Foundation and the Republic of Crimea No. 24-25-20055, <https://rscf.ru/project/24-25-20055/>.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Könönen E, Gursoy M, Gursoy UK. Periodontitis: A Multifaceted Disease of Tooth-Supporting Tissues. *J Clin Med*. 2019;8(8):1135. doi: 10.3390/jcm8081135
- Trindade D, Carvalho R, Machado V, Chambrone L, Mendes JJ, Botelho J. Prevalence of periodontitis in dentate people between 2011 and 2020: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Clin Periodontol*. 2023;50(5):604-626. doi: 10.1111/jcpe.13769
- Aizenbud I, Wilensky A, Almozni G. Periodontal Disease and Its Association with Metabolic Syndrome – A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(16):13011. doi: 10.3390/ijms241613011
- Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):786. doi: 10.3390/ijms23020786
- Paragh G, Seres I, Harangi M, Fülöp P. Dynamic interplay between metabolic syndrome and immunity. *Adv Exp Med Biol*. 2014;824:171-90. doi: 10.1007/978-3-319-07320-0_13
- Pirih FQ, Monajemzadeh S, Singh N, Sinicola RS, Shin JM, Chen T et al. Association between metabolic syndrome and periodontitis: The role of lipids, inflammatory cytokines, altered host response, and the microbiome. *Periodontol 2000*. 2021;87(1):50-75. doi: 10.1111/prd.12379
- Woelber JP, Reichenbacher K, Groß T, Vach K, Ratka-Krüger P, Barth V. Dietary and Nutraceutical Interventions as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Therapy – A Systematic Review. *Nutrients*. 2023;15(6):1538. doi: 10.3390/nu15061538
- Van Dyke TE, Sima C. Understanding resolution of inflammation in periodontal diseases: Is chronic inflammatory periodontitis a failure to resolve? *Periodontol 2000*. 2020;82(1):205-213. doi: 10.1111/prd.12317
- Calder PC. n-3 PUFA and inflammation: from membrane to nucleus and from bench to bedside. *Proc Nutr Soc*. 2020;1-13. doi: 10.1017/S0029665120007077
- Mamikutty N, Thent ZC, Sapri SR, Sahrudin NN, Mohd Yusof MR, et al. The establishment of metabolic syndrome model by induction of fructose drinking water in male Wistar rats. *Biomed Res Int*. 2014;2014:263897. doi: 10.1155/2014/263897
- Neprelyuk O, Neprelyuk S, Vyselko A, Dzhelep A, Shemyakina I, Severinova S et al. A Modified Experimental Model of Periodontitis in Rats: Morphological and Cytokine Profile. *Journal of International Dental & Medical Research*. 2024;17(1):15-21. Режим доступа / Available from: http://www.jidmr.com/journal/wp-content/uploads/2024/03/3-D24_2998_Maxim_A_Kriventsov_Russia-Exp.pdf
- Schroeder AB, Dobson ETA, Rueden CT, Tomanack P, Jug F, Eliceiri KW. The ImageJ ecosystem: Open-source software for image visualization, processing, and analysis. *Protein Sci*. 2021;30(1):234-249. doi: 10.1002/pro.3993
- Jin J, Machado ER, Yu H, Zhang X, Lu Z, Li Y et al. Simvastatin inhibits LPS-induced alveolar bone loss during metabolic syndrome. *J Dent Res*. 2014;93(3):294-299. doi: 10.1177/0022034513516980
- Ye J, Coulouris G, Zaretskaya I, Cutcutache I, Rozen S, Madden TL. Primer-BLAST: a tool to design target-specific primers for polymerase chain reaction. *BMC Bioinformatics*. 2012;13:134. doi: 10.1186/1471-2105-13-134
- Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2^{(-Delta Delta C(T))} Method. *Methods*. 2001;25(4):402-408. doi: 10.1006/meth.2001.1262
- Ghasemi A, Zahediasl S. Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians. *Int J Endocrinol Metab*. 2012;10(2):486-489. doi: 10.5812/ijem.3505

17. Li Y, Lu Z, Zhang X, Yu H, Kirkwood KL, Lopes-Virella MF et al. Metabolic syndrome exacerbates inflammation and bone loss in periodontitis. *J Dent Res*. 2015;94(2):362-370.
doi: 10.1177/0022034514561658
18. Lu Z, Li Y, Yu H, Lopes-Virella MF, Huang Y. High-fat diet-induced metabolic syndrome increases ligature-induced alveolar bone loss in mice. *Oral Dis*. 2023;29(3):1312-1323.
doi: 10.1111/odi.14105
19. Li Y, Lu Z, Kirkwood CL, Kirkwood KL, Wank SA, Li AJ et al. GPR40 deficiency worsens metabolic syndrome-associated periodontitis in mice. *J Periodontol Res*. 2023;58(3):575-587.
doi: 10.1111/jre.13107
20. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 2012;55(1):21-31.
doi: 10.1007/s00125-011-2342-y
21. Khosravi R, Ka K, Huang T, Khalili S, Nguyen BH, Nicolau B, et al. Tumor necrosis factor- α and interleukin-6: potential interorgan inflammatory mediators contributing to destructive periodontal disease in obesity or metabolic syndrome. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:728987.
doi: 10.1155/2013/728987
22. Arreguin-Cano JA, Ayerdi-Nájera B, Tacuba-Saaavedra A, Navarro-Tito N, Dávalos-Martínez A, Emigdio-Vargas A et al. MMP-2 salivary activity in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:113.
doi: 10.1186/s13098-019-0510-2
23. Negrato CA, Tarzia O, Jovanović L, Chinellato LE. Periodontal disease and diabetes mellitus. *J Appl Oral Sci*. 2013;21(1):1-12.
doi: 10.1590/1678-7757201302106
24. Thomas JT, Joseph B, Varghese S, Thomas NG, Kamalasanan Vijayakumary B, Sorsa T et al. Association between metabolic syndrome and salivary MMP-8, myeloperoxidase in periodontitis. *Oral Dis*. 2024.
doi: 10.1111/odi.15014
25. Maftai GA, Martu MA, Martu MC, Popescu D, Surlin P, Tatarciuc D, et al. Correlations between Salivary Immuno-Biochemical Markers and HbA1c in Type 2 Diabetes Subjects before and after Dental Extraction. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(11):1741.
doi: 10.3390/antiox10111741
26. Campos JR, Martins CC, Faria SFS, Carvalho AP, Pereira AG, Costa FO, et al. Association between components of metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2022;26(9):5557-5574.
doi: 10.1007/s00784-022-04583-x
27. Montero E, Molina A, Carasol M, Fernández-Meseguer A, Calvo-Bonacho E, Teresa García-Margallo M, et al. The association between metabolic syndrome and periodontitis in Spain: Results from the WORALTH (Workers' ORAL health) Study. *J Clin Periodontol*. 2021;48(1):37-49.
doi: 10.1111/jcpe.13391
28. Kotin J, Walther C, Wenzel U, Zyriax BC, Borof K, Schnabel RB, et al. Association between periodontitis and metabolic syndrome in the Hamburg City Health Study. *J Periodontol*. 2022;93(8):1150-1160.
doi: 10.1002/JPER.21-0464
29. Kim JI, Choi CH, Chung KH. No Association between Metabolic Syndrome and Periodontitis in Korean Postmenopausal Women. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(21):11110.
doi: 10.3390/ijerph182111110
30. Rosário-Dos-Santos HL, Miranda SS, Gomes-Filho IS, Cruz SSD, Figueiredo ACMG, Souza ES, et al. Periodontitis severity relationship with metabolic syndrome: A systematic review with meta-analysis. *Oral Dis*. 2023;29(7):2512-2520.
doi: 10.1111/odi.14428
31. Kruse AB, Kowalski CD, Leuthold S, Vach K, Ratka-Krüger P, Woelber JP. What is the impact of the adjunctive use of omega-3 fatty acids in the treatment of periodontitis? A systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):100.
doi: 10.1186/s12944-020-01267-x
32. Miroult C, Lasserre J, Toma S. Effects of Omega-3 as an adjuvant in the treatment of periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Dent Res*. 2023;9(4):545-556.
doi: 10.1002/cre2.736
33. Ozaki Y, Morozumi T, Watanabe K, Toyama T, Sasaki H, Sato T, et al. Inhibitory effect of omega-3 fatty acids on alveolar bone resorption and osteoclast differentiation. *J Oral Sci*. 2020;62(3):298-302.
doi: 10.2334/josnurd.19-0267
34. Stańdo-Retecka M, Piatek P, Namiecinska M, Bonikowski R, Lewkowicz P, Lewkowicz N. Clinical and microbiological outcomes of subgingival instrumentation supplemented with high-dose omega-3 polyunsaturated fatty acids in periodontal treatment - a randomized clinical trial. *BMC Oral Health*. 2023;23(1):290.
doi: 10.1186/s12903-023-03018-7
35. González-Alva P, Solís-Suárez DL, Cifuentes-Mendiola SE, García-Hernández AL. A diet rich in omega-3 fatty acid improves periodontitis and tissue destruction by MMP2- and MMP9-linked inflammation in a murine model. *Odontology*. 2023.
doi: 10.1007/s10266-023-00831-y
36. Oliveira MOA, Leonço ÁR, Pavani VB, Barbosa IR, Campos MM. Omega-3 Effects on Ligature-Induced Periodontitis in Rats with Fructose-Induced Metabolic Syndrome. *Inflammation*. 2023;46(1):388-403.
doi: 10.1007/s10753-022-01741-x

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Непрелюк Ольга Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

Для переписки: oneprelyuk@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0033-9878>

Жадько Сергей Игоревич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

Для переписки: profsirh@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1622-1011>

Романенко Инесса Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

Для переписки: romanenko-inessa@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3678-7290>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Olga A. Neprelyuk, DMD, PhD, Associate Professor, Department of the Orthopedic Dentistry, Medical Institute named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

For correspondence: oneprelyuk@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0033-9878>

Sergey I. Zhad'ko, DMD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Orthopedic Dentistry, Medical Institute named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

For correspondence: profsirh@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1622-1011>

Inessa G. Romanenko, DMD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Dentistry, Medical Institute named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

For correspondence: romanenko-inessa@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3678-7290>

Alexandr Ya. Neprelyuk, Student, Dental School, Medical Institute named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

For correspondence: anepreliuk@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3715-1579>

Непрелюк Александр Ярославович, студент стоматологического факультета, ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

Для переписки: anepreliuk@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3715-1579>

Автор, ответственный за связь с редакцией:

Кривенцов Максим Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с секционным курсом ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

Для переписки: maksimkgmu@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5193-4311>

Corresponding author:

Maxim A. Kriventsov, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the the Department of Pathological Anatomy with a Sectional Course, Medical Institute named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

For correspondence: maksimkgmu@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5193-4311>

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов / Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 11.07.2024

Поступила после рецензирования / Revised 08.08.2024

Принята к публикации / Accepted 18.12.2024