

И. Н. Тюренков¹✉, **А. В. Смирнов**^{1,2}, **А. И. Бисинбекова**^{1,2}, **Д. А. Бакулин**¹, **М. А. Галкин**¹

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

✉ fibfuv@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ NF-KB В НАРУЖНОМ ЗЕРНИСТОМ И НАРУЖНОМ ПИРАМИДНОМ СЛОЯХ МОТОРНОЙ КОРЫ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

Аннотация. Целью нашего исследования является характеристика особенностей экспрессии Nf-kb в наружном зернистом и наружном пирамидном слоях моторной коры головного мозга при диабетической энцефалопатии. При иммуногистохимическом исследовании моторной коры были выявлены следующие различия между группами интакта и СД I типа без лечения: в группе СД I типа без лечения экспрессия ИРМ Nf-kb наблюдалась преимущественно в ядрах поврежденных нейронов в виде глыбок, в группе интакта – в цитоплазме неповрежденных перикарионов. В группе интакта была обнаружена экспрессия ИРМ в вертикально расположенных аксонах нейронов, в группе СД I типа без лечения – экспрессии Nf-kb в вертикальных отростках не выявлено. В группе фармакоррекции также наблюдали специфические изменения: картина иммуногистохимического описания группы аминалона, сукцикарда в большей степени соответствовала картине группы интакта. В группе фармакоррекции мифаргином картина схожа с картиной СД I типа без лечения.

Ключевые слова: сахарный диабет, Nf-kb, кора головного мозга

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 24-25-00247.

I. N. Tyurenkov¹✉, **A. V. Smirnov**^{1,2}, **A. I. Bisinbekova**^{1,2}, **D. A. Bakulin**¹, **M. A. Galkin**¹

¹ Volgograd State Medical, Volgograd, Russia

² Volgograd Medical Reseach Center, Volgograd, Russia

✉ fibfuv@mail.ru

FEATURES OF NF-KB EXPRESSION IN THE OUTER GRANULAR AND OUTER PYRAMIDAL LAYERS OF THE MOTOR CORTEX OF RATS WITH EXPERIMENTAL TYPE I DIABETES MELLITUS

Abstract. The aim of our study is to characterize the features of Nf-kb expression in the outer granular and outer pyramidal layers of the motor cortex of the brain in diabetic encephalopathy. Immunohistochemical examination of the inner pyramidal layer of the motor cortex revealed the following differences between the intact and untreated type I DM groups: in the untreated type I DM group, the expression of Nf-kb IRM was observed mainly in the nuclei of damaged neurons in the form of lumps, in the intact group – in the cytoplasm of intact pericaryons. In the intact group, the expression of IRM was detected in vertically positioned axons of neurons, in the group of type I diabetes without treatment, the expression of Nf-kb in vertical processes was not detected. Specific changes were also observed in the pharmacorrection group: the picture of the immunohistochemical description of the amination group, succinardium, to a greater extent corresponded to the picture of the intact group. In the group of pharmacorrection with mifargin, the picture is similar to that of type I diabetes without treatment.

Keywords: diabetes mellitus, Nf-kb, cerebral cortex

Funding. The work was carried out with financial support from the Russian Science Foundation grant No. 24-25-00247.

В настоящее время сахарный диабет является одним из числа самых распространенных хронических заболеваний, приводящих к ранней инвалидизации и увеличению летальности среди населения. В 2021 г. зарегистрировано около 600 млн человек, страдающих СД, согласно данным Международной Федерации Диабета (International Diabetes Federation, IDF) [1].

Длительная гипергликемия приводит к метаболическим нарушениям и формированию различных осложнений при СД. Поражение центральной нервной системы (ЦНС) при СД проявляется развитием диабетической энцефалопатии (ДЭ). Диабетическая энцефалопатия – это снижение когнитивных функций на фоне нейродегенеративных нарушений в головном мозге при длительном течении СД [2].

Моторная кора человека участвует в регулировании поведения и социализации человека, планировании и выполнении произвольных движений. По данным литературы, головной мозг человека при СД характеризовался атрофией моторной коры и гиппокампа [3]. Моторная кора грызунов отвечает за определения своего пространственного положения за счет импульсов, поступающих при раздражении проприорецепторов, расположенных в мышцах, сухожилиях, суставах и связках [4].

Известно, что многие хронические заболевания, в том числе и СД, запускают процессы нейровоспаления в головном мозге по средствам активации микроглии. Нейровоспаление в головном мозге может нести как нейропротективную функцию, так и иметь повреждающий характер. Клетки микроглии участвуют в метаболизме нейронов, осуществляют иммунный надзор, регулируют синаптическую пластичность. Микроглия в ЦНС, по сути, представлена резидентными макрофагами, которые, при индукции нейровоспаления, могут трансформироваться в M1 (провоспалительные) и M2 (противовоспалительные). Однако длительная активация цитокинов приводит к более усиленной активации M2, что, наоборот, опосредует нейропротективный эффект [5].

Высокий уровень глюкозы оказывает отрицательное влияние на жизнеспособность микроглии. При колебании уровня глюкозы происходит активация сигнального пути MAPK/PI3K/Akt/Nf-kb, что ведет к высвобождению провоспалительных факторов. Провоспалительные факторы, такие как каспаза-3, P2x7, интерферон-8 являются индукторами активации микроглии [5].

У крыс, страдающих СД, было выявлено повышение объема микроглии, что свидетельствует о прямой связи гипергликемии и нейровоспаления. Экспрессия ядерного фактора-Kb (NF-kb) обнаружена во всех типах клеток головного мозга. Наиболее выраженная экспрессия NF-kb была выявлена в церебральных кровеносных сосудах и глиальных клетках. NF-kb – это универсальный фактор транскрипции, который регулирует экспрессию генов иммунного ответа, клеточного цикла и апоптоза. В неактивированном состоянии NF-kb в комплексе с белками «ингибиторами kb» (Ikb) локализуется в цитоплазме клеток, при индукции процессов нейровоспаления происходит связывание белка Ikb с белками ряда киназ Ikb, образуя комплекс IKK, что приводит к высвобождению NF-kb и его транслокации в ядро. В ядре происходит взаимодействие NF-kb с kb в промоторной зоне генов, отвечающих за инициацию воспаления, и активирует их транскрипцию [6]. Данные литературы по отношению роли NF-kb в головном мозге противоречивы. В нейронах Nf-kb регулирует рост синапсов, усиливает синаптическую активность и пластичность, тем самым оказывая нейропротективный эффект.

Ингибирование NF-kb в нейронах приводит к их апоптозу. Благодаря этому повышается выживаемость нейронов в ответ на патологические стимулы [7]. И, наоборот, при длительной активации NF-kb усиливает апоптоз нейронов в ЦНС за счет его провоспалительного действия, вызывая процессы нейровоспаления и гибели нейрональных клеток [8].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Характеристика особенностей экспрессии Nf-kb в наружном зернистом и наружном пирамидном слоях моторной коры головного мозга при диабетической энцефалопатии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальное исследование было произведено на 50 белых беспородных крысах-самках, достигших 12-месячного возраста. Животные содержались в стандартных условиях вивария с естественным 12-часовым циклом дня и ночи при температуре воздуха (20 ± 2) °C, влажности 60 %, свободным доступом к воде и пище. Для изучения отдаленных последствий влияния сахарного диабета I типа на кору головного мозга, моделирование СД I типа проводили

в течение 6 месяцев. Было произведено однократное введение растворенного в цитратном буфере (0,1 М, pH 4,5) стрептозотоцина (Sigma, США) в дозе 60 мг/кг после 48-часовой пищевой депривации внутрибрюшинно. В исследование были включены животные с уровнем тощаковой (отсутствие корма в течение 4 часов до измерения) гликемии $\geq 15,0$ ммоль/л. Контроль гликемии был произведен через 3 дня и 6 месяцев после инъекции стрептозотоцина. В эксперимент были включены 5 групп животных: группа № 1 – группа интакта (крысы без СД), группа № 2 – СД I типа (СД I + физ. р-р), группа № 3 фармакокоррекции аминалоном (СД I + аминалон), группа № 4 фармакокоррекции мефаргином (СД I + мефаргин), группа № 5 фармакокоррекции сукцикардом (СД I + сукцикард). Через 6 месяцев после моделирования патологии в течение 30 дней перорально в виде водных растворов вводили исследуемые производные ГАМК: мефаргин (20 мг/кг), сукцикард (50 мг/кг), а также аминалон (1000 мг/кг). Группе СД I типа без лечения вводили 0,9%-й раствор натрия хлорида. В качестве позитивного контроля использовали крыс без СД (интактных) той же партии животных. После курсового лечения исследуемыми соединениями у наркотизированных хлоргидратом животных был произведен забор образцов тканей коры головного мозга.

Головной мозг был фиксирован в течение 24 часов в 10%-м растворе нейтрального забуференного формалина (pH 7,4). После чего образцы тканей головного мозга обезвоживали и заливали в парафин по общепринятой гистологической методике. Расположение моторной коры в гистологических препаратах головного мозга крыс определяли с помощью стереотаксического атласа. Выявление ядерного фактора транскрипции (Nf-Kb) проводили с помощью иммуногистохимического исследования с использованием первичных антител к белку Nf-Kb (transcription factor of the nuclear factor-карраВ) в соответствии с инструкциями производителя, (разведение 1 : 50) (Affinity Biosciences. China) и визуализирующей системы LSAB Kit (DAKO, Glostrup, Denmark). Определяли относительную площадь, занимаемую иммунопозитивным материалом в наружном зернистом и наружном пирамидном слоях моторной коры. Гистологические срезы фотографировали цифровой камерой AxioCam 305 color (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) на базе микроскопа AxioImager A2 (Carl Zeiss

Microscopy GmbH, Германия) с использованием объективов $\times 20$, $\times 40$.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами описательной и аналитической статистики с применением программного обеспечения Prism 6 (GraphPad Software Inc., США). Для каждого показателя определяли значения медианы (Me) и интерквартильного диапазона (IQR).

Результаты представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ – значение нижнего квартиля; UQ – значение верхнего квартиля. Распределение количественных показателей оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка. Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Краскела – Уоллиса и апостериорного критерия Данна. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке результатов иммуногистохимического (ИГХ) исследования моторной коры крыс № 1 (интакт) обнаружена от умеренной до выраженной экспрессия ИРМ Nf-kb в цитоплазме и в вертикально расположенных отростках неповрежденных нейронов наружного зернистого и наружного пирамидного слоев, во внутреннем пирамидном слое экспрессия ИРМ была менее выраженной.

В единичных нейронах определялась ядерная экспрессия ИРМ Nf-Kb. В микроглии – слабовыраженная экспрессия.

При ИГХ-исследовании моторной коры головного мозга крыс группы № 2 (СД I + физ. р-р) с применением антител против Nf-kb была отмечена слабовыраженная экспрессия ИРМ Nf-kb в цитоплазме перикарионов и ядер в виде гранул. Более выраженная экспрессия ИРМ Nf-kb в ядрах нейронов определялась в поврежденных нейронах (сморщенных). В отличие от группы интакта в вертикально расположенных отростках нейронов наружного зернистого и наружного пирамидного слоев преобладала иммунонегативная реакция. В отдельных периваскулярно расположенных глиоцитах определялась умеренно выраженная цитоплазматическая и ядерная экспрессия Nf-kb.

Группа № 3 (СД I + аминалон) характеризовалась умеренной экспрессией ИРМ Nf-kb в нейронах и в их вертикально расположенных отростках в наружном зернистом и наружном

пирамидном слоях моторной коры головного мозга, в остальных слоях была отмечена слабая экспрессия ИРМ, в том числе и вертикальных отростках нейронов.

В группе № 4 (СД I + мефаргин) была отмечена слабовыраженная экспрессия во всех слоях коры головного мозга, преимущественно экспрессия ИРМ Nf-kb определялась в ядрах поврежденных нейронов. В группе № 5 (СД I + сукцикард) отмечалась от слабой до умеренной экспрессия ИРМ Nf-kb в нейронах и их отростках во всех слоях моторной коры (рис. 1).

У крыс группы № 1 (интакт) в наружном зернистом слое моторной коры относительная площадь ИРМ составила 10,91 % (7,17–19,34), в группе № 2 (СД I + физ. р-р) – 4,65 % (3,06–8,76), что продемонстрировало достоверное

снижение относительной площади ИРМ в группе № 2 (СД I + физ. р-р) на 6,26 % ($p < 0,05$). Относительная площадь ИРМ в наружном зернистом слое в группе № 3 (СД I + аминалон) составила 10,03 % (5,28–15,97).

Отмечается достоверно значимое увеличение площади ИРМ Nf-kb в группе № 3 (СД I + аминалон) в сравнении с группой № 2 (СД I + физ. р-р) на 5,38 % ($p < 0,05$). В группе № 5 (СД I + сукцикард) относительная площадь ИРМ в наружном зернистом слое Nf-kb составила 10,02 % (6,45–15,44), что достоверно выше значений площади ИРМ Nf-kb группы № 2 (СД I + физ. р-р) на 5,37 % ($p < 0,05$). В группах № 3 (СД I + мефаргин) и группах № 2 (СД I + физ. р-р) достоверно значимой разницы выявлено не было (рис. 2).

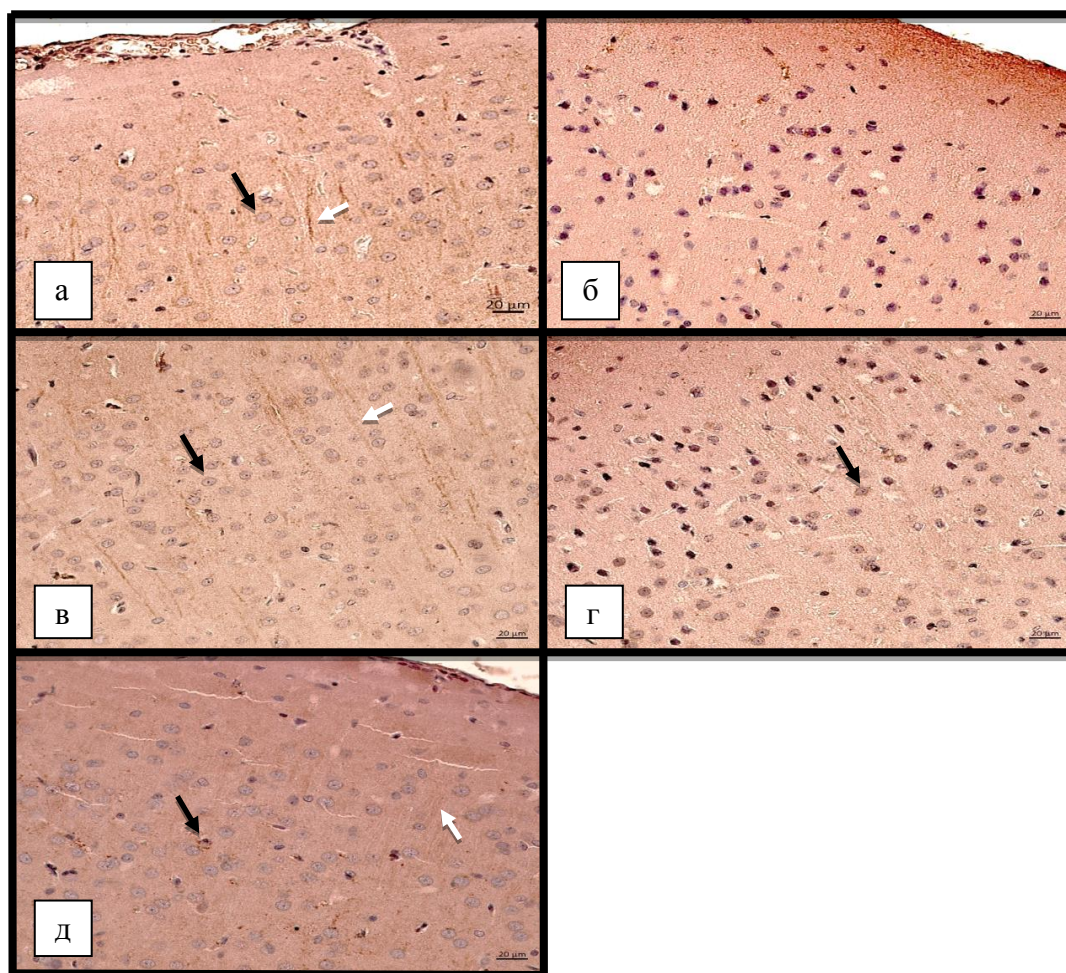


Рис. 1. Снижение экспрессии Nf-kb в наружном зернистом, наружном пирамидном слоях моторной коры при экспериментальной диабетической энцефалопатии:

а – интакт-экспрессия ИРМ в цитоплазме перикарионов, в вертикальных отростках нейронов; б – СД I типа без лечения – макрофаг с экспрессией ИРМ; в – аминалон – наличие ИРМ в цитоплазме перикарионов и в вертикальных отростках нейронов; г – мефаргин – наличие ИРМ в поврежденных ядрах нейронов; д – сукцикард – наличие ИРМ в цитоплазме неповрежденных нейронов, в ядрах поврежденных нейронов. Иммуногистохимическое исследование, антитела против Nf-kb, докраска гематоксилином. Увеличение $\times 400$. Черные стрелки – экспрессия ИРМ в нейронах. Белые стрелки – экспрессия ИРМ в вертикальных отростках нейронов

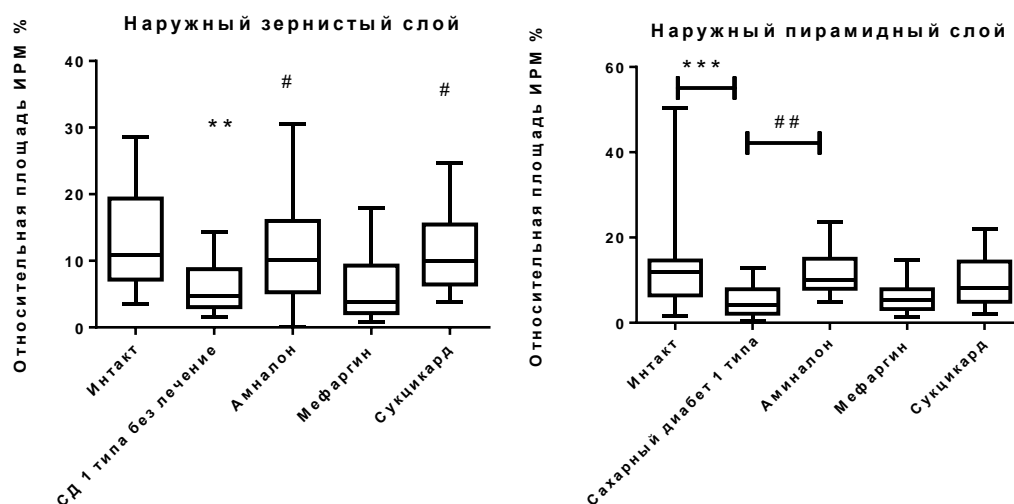


Рис. 2. Динамика изменения относительной площади Nf-kb-иммунореактивного материала в наружном зернистом и наружном пирамидном слоях моторной коры головного мозга:
 ** – различия между группами СД I типа и интакта статистически значимы (Anova-Тест), $p < 0,01$; *** – различия между группами СД I типа и интакта статистически значимы (Anova-Тест), $p < 0,001$; # – различия между группами фармакокоррекции в сравнении с группой СД I типа статистически значимы (Anova-Тест), $p < 0,05$; ## – различия между группами фармакокоррекции в сравнении с группой СД I типа статистически значимы (Anova-Тест), $p < 0,01$

В наружном пирамидном слое моторной коры крыс группы № 1 (интакт) относительная площадь ИРМ составила 11,86 % (6,43–14,63), в группе № 2 (СД I + физ. р-р) – 4,1 % (2,11–7,87), что продемонстрировало достоверное снижение относительной площади ИРМ на 7,76 % в группе № 2 (СД I + физ. р-р) ($p < 0,05$). Относительная площадь ИРМ в наружном зернистом слое в группе № 3 (СД I + аминалон) составила 9,94 % (7,97–15,03). Отмечается достоверно значимое увеличение площади ИРМ Nf-kb в группе № 3 (СД I + аминалон) в сравнении с группой № 2 (СД I + физ. р-р) на 5,84 % ($p < 0,05$). В группах № 3 (СД I + мефаргин), № 5 (СД I + сукцикард) и группе № 2 (СД I + физ. р-р) достоверно значимой разницы выявлено не было.

Большинство исследований для изучения морфофункциональных изменений при СД I типа проведены на молодых крысах-самцах в возрасте 4–5 месяцев, и длительность экспериментального СД I типа не превышает 3–4 месяцев [1, 4, 5]. Для повышения достоверности нашего исследования эксперимент был проведен с участием старых крыс-самок, которые характеризуются на момент исследования уже имеющимися морфофункциональными нарушениями структур головного мозга.

Таким образом, у нас появляется возможность оценки совокупности влияния длительной гипергликемии при СД I типа и старения на кору головного мозга крыс-самок.

В группе № 1 (интакт) была выявлена цитоплазматическая и ядерная экспрессия ИРМ Nf-kb в нейронах. Экспрессия ИРМ Nf-kb преобладала преимущественно в цитоплазме неповрежденных нейронов и в вертикально расположенных аксонах нейронов наружного зернистого и наружного пирамидного слоев.

В группе № 2 (СД I + физ. р-р) выявлено отсутствие экспрессии Nf-kb в вертикально расположенных отростках нейронов наружного зернистого и наружного пирамидного слоев. Мы предполагаем, что Nf-kb в нормальных физиологических условиях находится в свободном состоянии в цитоплазме нейронов и микроглии в неактивированном состоянии с целью нейропротекции, а в отростках нейронов – с целью улучшения синаптических связей и увеличения скорости передачи нервного импульса, что подтверждается данными литературы [10].

И, наоборот, в группе № 2 (СД I + физ. р-р) наблюдалась экспрессия ИРМ Nf-kb в ядрах поврежденных нейронов, что говорит о вероятной транслокации Nf-kb из цитоплазмы в ядро и активации процессов нейровоспаления. Выраженная экспрессия ИРМ Nf-kb была отмечена в ядре и цитоплазме глиальных клеток, располагающихся в околососудистом пространстве. Это также согласуется с данными литературы о том, что выраженная экспрессия Nf-kb в глиоцитах является причиной нейродегенеративных повреждений [9].

В наружном зернистом слое в группах № 3 (СД I + аминалон) и № 5 (СД I + сукцикард) экспрессия Nf-kb была более выраженной по сравнению с группой № 2 (СД I + физ. р-р) и ИРМ локализовался в цитоплазме нейронов, что может являться основанием полагать, что исследуемые препараты обладают нейропротекторными свойствами. В наружном пирамидном слое в группе № 3 (СД I + аминалон) экспрессия ИРМ Nf-kb более выражена в сравнении с группой № 2 (СД I + физ. р-р). В группах № 3 (СД I + мефаргин), № 5 (СД I + сукцикард) и группе № 2 (СД I + физ. р-р) достоверно значимой разницы выявлено не было.

Наше исследование продемонстрировало морфологические изменения в моторной коре головного мозга при СД I типа, которые характеризовались увеличением экспрессии Nf-kb в ядрах поврежденных нейронов, что опосредует нейровоспалительные реакции. Лечение СД I типа аминалоном и сукцикардом способствовало снижению патологических изменений и показало нейропротективный эффект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, участие Nf-kb в формировании повреждения нейронов наружного зернистого и наружного пирамидного слоев моторной коры у крыс с экспериментальным СД I типа в возрасте 19 месяцев характеризуется разнонаправленными изменениями. Уменьшение экспрессии ИРМ в группе № 2 (СД I + физ. р-р) по сравнению с группой № 1 (интакт), экспрессия ИРМ именно в ядрах поврежденных нейронов и глиальных клетках подтверждает данные литературы о транслокации данного транскрипционного фактора в ядро клетки, запуске сигнального пути и активации нейровоспаления при патологических реакциях. Наличие Nf-kb в цитоплазме неповрежденных нейронов и их отростках без транслокации в ядро предполагает нейропротективную роль данного транскрипционного фактора.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;3: 204–221.
2. Тюренок И. Н., Бакулин Д. А., Смирнов А. В. и др. Нейропротективные свойства ГАМК и ее производных при диабетической энцефалопатии у старых

животных. *Фармация и фармакология*. 2023;11(3): 211–227.

3. Брыскина З. Г., Ковалев В. В. Организация поведения и развитие моторной коры. *Акмеология*. 2016;4:255–257.

4. Смирнов А. В., Бисинбекова А. И., Файбисович Т. И. Морфофункциональные изменения головного мозга при сахарном диабете. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(3):3–8.

5. Коржевский Д. Э. Нейроглия и ее участие в патогенезе заболеваний нервной системы. Актовая речь на заседании Ученого совета ФГБНУ «ИЭМ» 12 декабря 2019 г. 2019.

6. Цыганов М. М., Ибрагимова М. К., Дерюшева И. В. и др. Экспрессия мРНК гена BRCA1 в опухолях молочной железы как предиктор ответа на неоадьювантную химиотерапию. *Экспериментальные исследования*. 2018;3:53–58.

7. Guldenpfennig C., Teixeira E., Daniels M. NF-kB's contribution to B cell fate decisions. *Front Immunol*. 2023;14:11–18.

8. Medeiros M., Candido M. F., Valera E. T., Brassesco M. S. The multifaceted NF-kB: are there still prospects of its inhibition for clinical intervention in pediatric central nervous system tumors? *Cell Mol Life Sci*. 2021;8:17–18.

9. Liang W. J., Yang H. W., Liu H. N. et al. HMGB1 enhances the regulation of NF-kB by inhibiting IKB- α and is associated with diabetic retinopathy. *Cell Mol life Sci*. 2020;5:41–52.

REEFERENCES

1. Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the data of the register of diabetes mellitus on 01.01.2021. *Saharnyj diabet = Diabetes mellitus*. 2021;3:204–221. (In Russ.).
2. Tyurenkov I. N., Bakulin D. A., Smirnov A. V. et al. Neuroprotective properties of GABA and its derivatives in diabetic encephalopathy in old animals. *Farmacija i farmakologija = Pharmacy and pharmacology*. 2023;11(3):211–227. (In Russ.).
3. Bryskina Z. G., Kovalev V. V. Organization of behavior and development of the motor cortex. *Akmeologiya = Acmeology*. 2016;4:255–257. (In Russ.).
4. Smirnov A. V., Bisinbekova A. I., Faibisovich T. I. Morphofunctional changes of the brain in diabetes mellitus. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta = Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2022;19(3):3–8. (In Russ.).
5. Korzhevsky D. E. Neuroglia and its participation in the pathogenesis of diseases of the nervous system. Speech at the meeting of the Academic Council of the Federal State Budgetary Educational Institution "IEM" on December 12, 2019. 2019. (In Russ.).

6. Tsyganov M. M., Ibragimova M. K., Deryusheva I. V. et al. mRNA expression of the BRCA1 gene in breast tumors as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy. *Ekspierimental'nyye issledovaniya = Experimental studies*. 2018;3:53–58. (In Russ.).

7. Guldenpfennig C., Teixeira E., Daniels M. NF- κ B's contribution to B cell fate decisions. *Front Immunol*. 2023;14:11–18.

8. Medeiros M., Candido M. F., Valera E. T., Brassesco M. S. The multifaceted NF- κ B: are there still prospects of its inhibition for clinical intervention in pediatric central nervous system tumors? *Cell Mol Life Sci*. 2021;8:17–18.

9. Liang W. J., Yang H. W., Liu H. N. et al. HMGB1 enhances the regulation of NF- κ B by inhibiting I κ B- α and is associated with diabetic retinopathy. *Cell Mol life Sci*. 2020;5:41–52.

Информация об авторах

Иван Николаевич Тюренков – доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, fibfuv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

Алексей Владимирович Смирнов – доктор медицинских наук, профессор, alexeysmirnov.volggmu@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5351-6105>

Айслу Ильнуровна Бисинбекова – ассистент кафедры патологической анатомии, aaandm08@mail.ru

Дмитрий Александрович Бакулин – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, mbfdoc@gmail.com

Максим Александрович Галкин – студент 5-го курса стоматологического факультета, maxner.2001@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-8816-0927>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 15.03.2024; одобрена после рецензирования 14.04.2024; принята к публикации 14.05.2024.

Information about the authors

Ivan N. Tyurenkov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, fibfuv@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

Alexey V. Smirnov – Doctor of Medical Sciences, Professor, alexeysmirnov.volggmu@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5351-6105>

Aislu I. Bisinbekova – Assistant of the Department of Pathological Anatomy, aaandm08@mail.ru

Dmitry A. Bakulin – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, mbfdoc@gmail.com

Maxim A. Galkin – student 5th year Faculty of Dentistry, maxner.2001@yandex.ru <https://orcid.org/0009-0001-8816-0927>

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted 15.03.2024; approved after reviewing 14.04.2024; accepted for publication 14.05.2024.