

© Team of authors, 2025 / © Коллектив авторов, 2025

3.1.2. Maxillofacial surgery, 3.3.3. Pathological physiology / 3.1.2. Челюстно-лицевая хирургия, 3.3.3. Патологическая физиология

Morphogenetic and structural peculiarities of the mandible

S.O. Mostovoy, S.A. Kutia, S.A. Demyanenko, M.N. Morozova

FSAEI HE V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Contacts: Semyon Olegovich Mostovoy – e-mail: Semen-34@yandex.ru

Морфогенетические и структурные особенности нижней челюсти

С.О. Мостовой, С.А. Кутя, С.А. Демьяненко, М.Н. Морозова

ФГАОУ ВО Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

Контакты: Мостовой Семен Олегович – e-mail: Semen-34@yandex.ru

下颌骨的形态发生与结构特征

S.O. Mostovoy, S.A. Kutia, S.A. Demyanenko, M.N. Morozova

俄罗斯联邦教育科学部直属 Vernadsky 克里米亚联邦大学, 辛菲罗波尔, 俄罗斯

联系方式: Semyon Olegovich Mostovoy – 邮箱: Semen-34@yandex.ru

In contrast to the long bones, two distinct types of ossification occur in the mandible. The corpus and rami mostly follow a direct intramembranous ossification pattern routed by Meckel's cartilage. In addition, the mandible has three pairs of secondary ossification centers: the coronal, symphyseal, and condylar, which ossify by indirect endochondral ossification. The mandibular condyle is an important growth center of the mandible and plays a role in craniofacial growth and occlusion.

As in other bones, the following types of cells are involved in the remodeling processes of the mandible: cells of the osteogenic lineage involved in bone tissue formation (preosteoblasts, osteoblasts, osteocytes) and osteoclasts that differentiate from monocytes of blood and bone marrow. There are some functional differences between osteoblasts of jaws and tubular bones. Thus, jaw osteoblasts show less sensitivity to parathyroid hormone and have a higher angiogenic potential due to the expression of specific factors. The osteocytic phenotype of jaw bones is represented by both cell types with a predominance of flattened forms. Osteoclasts of jaw and long bones differ in cell morphology and reaction to substrates. The formation of osteoclasts from bone marrow precursor cells in the jaw differs from that in tubular bones. Osteoclast precursors of jaw and long bones differ in the dynamics of osteoclastogenesis: in the cell cultures obtained from long bones, osteoclasts form more rapidly than in jaw-derived cultures. Jaw osteoclasts are larger in size. Bone structure is in direct relationship with its constituents - organic and mineral. In the mandible, collagen has the properties of immature bone, which has a lower degree of mineralization than tubular bone, resulting in a higher content of collagen. Collagen fibrils contribute to bone flexibility, while minerals increase bone stiffness. Thus, the peculiarities of ossification types, morphogenetically specialized cell pool, and collagen framework form a uniquely structured shape of mandible causing its mobility and flexibility, which are necessary to withstand constant and multidirectional loads during mastication and speech.

Keywords: mandible, morphogenesis, Meckel's cartilage, ossification, remodeling, osteoblasts, osteocytes, osteoclasts, collagen

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. There was no funding for this study

For citation: Mostovoy S.O., Kutia S.A., Demyanenko S.A., Morozova M.N. Morphogenetic and structural peculiarities of the mandible. Head and neck. Russian Journal. 2025;13(2):130–137

Doi: 10.25792/HN.2025.13.2.130-137

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

В отличие от длинных костей, в нижней челюсти (НЧ) встречаются 2 разных типа окостенения. Большая часть тела и ветви следуют прямой внутримембранной схеме окостенения, направляемой меккелевым хрящом. Кроме того, НЧ имеет 3 пары вторичных центров окостенения: венечный, симфизарный и мыщелковый, которые окостеневают за счет непрямого эндохондрального окостенения. Мыщелок НЧ – важный центр роста НЧ и связан с краниофациальным ростом и окклюзией.

В процессах ремоделирования НЧ, как и в других костях скелета, принимают участие следующие виды клеток: клетки остеогенного дифферона, участвующие в образовании костной ткани (преостеобласты, остеобласты, остециты) и остеокласты, которые дифференцируются из моноцитов крови и костного мозга. Имеются некоторые функциональные различия между остеобластами челюстей и трубчатых костей. Так, остеобласты челюстей проявляют меньшую чувствительность к паратиреоидному гормону и обладают более высоким ангиогенным потенциалом за счет экспрессии факторов с ним связанных. Остеоцитарный «фенотип» челюстных костей представлен обоими типами клеток с преобладанием уплощенных форм. Остеокласты челюстей и длинных костей имеют различие в клеточной морфологии и реакции на субстраты. Образование остеокластов из клеток предшественников костного мозга в челюстной кости отличается от образования таковых в трубчатых костях. Предшественники остеокластов челюстей и длинных костей различаются по динамике остеокластогенеза: в клеточных культурах, полученных из длинных костей, остеокласты формировались быстрее, чем в культурах челюстей. Остеокласты челюсти имеют большие размеры. Костная структура находится в прямой взаимосвязи с ее составляющими – органической и минеральной. В НЧ коллаген обладает свойствами незрелой кости, которая имеет более низкую степень минерализации, чем трубчатые кости, что приводит к большему его содержанию. Коллагеновые фибриллы способствуют гибкости костей, а минеральные вещества увеличивают их жесткость.

Таким образом, особенности типов окостенения, морфогенетически специализированного клеточного пула и коллагенового каркаса, формируют уникально структурированную форму нижнечелюстной кости, обуславливая ее подвижность и гибкость, которые необходимы, для того чтобы выдерживать постоянные и разнонаправленные нагрузки таких функций, как жевание и речь.

Ключевые слова: нижняя челюсть, морфогенез, меккелев хрящ, окостенение, ремоделирование, остеобласты, остециты, остеокласты, коллаген

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Мостовой С.О., Кутя С.А., Демьяненко С.А., Морозова М.Н. Морфогенетические и структурные особенности нижней челюсти. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2025;13(2):130–137

Doi: 10.25792/HN.2025.13.2.130-137

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

与长骨不同，下颌骨存在两种截然不同的骨化类型。下颌骨体与下颌支主要遵循由梅克尔软骨（Meckel's cartilage）引导的直接膜内成骨模式。此外，下颌骨具有三对次级骨化中心：冠状突、下颌联合和髁突，这些部位通过间接软骨内成骨实现骨化。下颌髁突是下颌骨重要的生长中心，在颅面生长和咬合关系中起关键作用。

与其他骨骼类似，下颌骨的重塑过程涉及以下类型的细胞：参与骨组织形成的成骨谱系细胞（前成骨细胞、成骨细胞、骨细胞），以及由血液和骨髓单核细胞分化而来的破骨细胞。颌骨成骨细胞与管状骨成骨细胞存在功能差异：颌骨成骨细胞对甲状旁腺激素敏感性较低，且因特定因子的表达而具有更高的血管生成潜力。颌骨的骨细胞表型由两种细胞类型组成，其中扁平形态占主导。颌骨与长骨的破骨细胞在细胞形态和对底物的反应方面存在差异。颌骨中由骨髓前体细胞形成破骨细胞的过程与管状骨不同：两者的破骨细胞生成动力学存在差异——从长骨获取的细胞培养物中，破骨细胞形成速度快于颌骨来源的培养物，且颌骨破骨细胞体积更大。

骨骼结构与其组成成分（有机物和矿物质）直接相关。下颌骨中的胶原蛋白具有未成熟骨的特性，其矿化程度低于管状骨，导致胶原蛋白含量更高。胶原纤维赋予骨骼柔韧性，而矿物质则增加骨骼硬度。

因此，骨化类型的特殊性、形态发生特化的细胞群以及胶原框架共同塑造了下颌骨独特的结构形态，使其具备运动性和柔韧性，以承受咀嚼和言语过程中持续的多方向负荷。

关键词: 下颌骨；形态发生；梅克尔软骨；骨化；重塑；成骨细胞；骨细胞；破骨细胞；胶原蛋白

利益冲突声明: 作者声明不存在利益冲突。

资助声明: 本研究未接受任何资助。

引用格式: Mostovoy S.O., Kutia S.A., Demyanenko S.A., Morozova M.N. Morphogenetic and structural peculiarities of the mandible. *Head and neck. Russian Journal.* 2025;13(2):130–137

Doi: 10.25792/HN.2025.13.2.130-137

作者声明: 作者对所提供数据的原创性及插图（表格、图片、患者照片）的发表合法性负责。

В отличие от длинных костей в нижней челюсти (НЧ) встречаются 2 разных типа окостенения. Большая часть тела и ветви НЧ следуют прямой внутримембранной схеме окостенения, направляемой меккелевым хрящом [1]. Кроме того, НЧ имеет 3 пары вторичных центров окостенения: венечный, симфизарный и мышцелковый, которые окостеневают за счет непрямого/эндохондрального окостенения. Хотя первые 2 полностью окостеневают до рождения и в течение первого года жизни, соответственно, остаток мышцелкового хряща сохраняется до конца второго десятилетия жизни, обеспечивая механизм роста НЧ так же, как и эпифизарная пластинка делает в длинных костях [1]. Мыщелок НЧ имеет отличительные особенности. Он обладает способностью к разнонаправленному росту, и хотя рост мышцелков достигает своего пика в период полового созревания, мышцелковый хрящ остается активным на протяжении всей жизни и способен адаптироваться к функциональным требованиям. Таким образом, мышцелок НЧ – важный центр роста НЧ и связан с краниофациальным ростом и окклюзией [1].

Ремоделирование челюстей происходит быстрее, чем у других костей скелета [2]. Это связано с двумя факторами:

1. Морфогенез челюсти, которая формируется из клеток нервного гребня, а не из мезодермы [3], кроме того, она подвергается внутримембранной, а не эндохондральной оксификации [4]. Что касается стволовых клеток, происходящих из челюсти, то стромальные клетки костного мозга обладают более высоким остеогенным потенциалом и различными характеристиками по сравнению со стволовыми клетками, образующимися в других костях скелета [5–7].
2. Особенности самого процесса ремоделирования, где постоянное обновление осуществляется в основном механическим нагрузочным стимулом (силами) во время жевания. Этот процесс особенно выражен в альвеолярной кости, где скорость этого процесса в 6 раз выше, чем в бедренной кости [8–13].

В процессах ремоделирования НЧ, как и в других костях скелета, принимают участие следующие виды клеток: клетки остеогенного дифферона, участвующие в образовании костной ткани (преостеобласты, остеобласты, остециты) и остеокласты, которые дифференцируются из моноцитов крови и костного мозга [14–18].

Остеобласты – клетки костной ткани, которые участвуют в образовании остеоида, а также регулируют минеральный обмен и минерализацию. Морфологически – это клетки кубической формы, локализующиеся на поверхности кости вместе с их предшественниками, где они формируют плотный слой. Характерным признаком остеобластов является интенсивное развитие гранулярной эндоплазматической сети. Ее мембраны образуют сложную систему каналов и цистерн, которые занимают значительную часть цитоплазмы. Цитоплазма имеет много свободных полисом, выявлены округлые включения, которые определены как фосфолипидные гранулы [19–21].

Остеобласты формируют сначала тонкий слой органической стромы (остеоидной ткани, предкости), которая затем кальцинируется. Участие остеобластов в минерализации межклеточного вещества сводится к синтезу и секреции щелочной фосфатазы, накоплению и секреции ионов кальция, фосфора с помощью митохондриальных везикул, энергетическому обеспечению начальных этапов минерализации, регуляции обмена минеральных веществ между кровью и костью. Однако не исключено, что остеобласты принимают участие в деградации коллагена, протеогликанов и гликопротеидов [20–22]. Ультраструктура остеобластов характерна для

секреторной клетки. Основным продуктом ее секреторной активности является проколлаген. Помимо этого, остеобласты секретируют аморфные компоненты костного матрикса. Остеобласты характеризуются большим содержанием гидролитических ферментов, в частности щелочной фосфатазы, которая принимает участие в процессах остеогенеза. Кроме того, в них выявлены кислая фосфатаза, β -глюкозидаза, аминопептидаза, фосфоамилаза и прочие ферменты [19–23]. По особенностям морфологии, уровню биосинтетической активности, топографическим взаимоотношениям с зоной минерализации выделяют 4 типа или состояния остеобластов [19]. Остеобласты I типа – молодые клетки с эксцентрично расположенным ядром. По строению такие остеобласты наиболее близки к преостеобластам, с которыми связаны переходные формы. В них активно проходят процессы синтеза р-РНК, коллагена, сульфатированных гликозаминогликанов. Остеобласты II типа – зрелые функционально активные клетки. При идентификации с помощью световой микроскопии напоминают остеобласты I типа, однако имеют больший размер, располагаются на костных трабекулах метафиза в участках активного остеогенеза. В них проходит активация процессов специфического биосинтеза и, прежде всего, биосинтеза коллагеновых белков. Остеобласты III типа (гипертрофированные остеобласты или клетки «депо коллагена») находятся лишь в участках активного остеогенеза. В этих клетках постепенно уменьшается интенсивность специфического биосинтеза, и они превращаются в своеобразное «депо» синтезированного продукта. В ходе остеопластического процесса остеобласты III типа претерпевают частичную или полную деструкцию и регистрируются как неактивные по отношению к специфическому биосинтезу – остеобласты IV типа, или «отдыхающие». Они сплюснуты и менее базофильны. Размещены остеобласты преимущественно в остеогенном слое надкостницы, а также в периваскулярных остеонах. Дифференцированный остеобласт – клетка, плазматическая мембрана которой не везде хорошо выражена. Поверхность клетки покрыта большим количеством микроворсинок [19]. Взаимодействие между остеобластами осуществляется посредством различных трансмембранных протеинов (интегринов, коннексинов, кадеринов). На их поверхности имеются специфические рецепторы (для цитокинов, гормонов, факторов роста), с помощью которых поддерживаются клеточные функции и осуществляется возможность к реагированию на метаболические и механические раздражители [24]. Период жизни остеобластов, в течение которого они увеличивают объем остеоида на 0,5–1,5 мм за сутки, колеблется от 3 дней у молодых кроликов и до 8 недель у людей. Со временем остеобласты могут «захватываться» в их собственный кальцифицированный матрикс, изменяют свой фенотип и превращаются в остециты. Эти клетки продолжают существовать, значительно уменьшая количество внутриклеточных органоидов и продукцию матричных протеинов. Они сохраняют связь с другими подобными клетками, а также с костно-подкладочными клетками (неактивными остеобластами) на костной поверхности, создавая обширную сеть межклеточной коммуникации. Имеются данные о функциональной роли этих клеточных связей в считывании информации при определении места нового костеобразования [25, 26].

Следует отметить, что имеются некоторые функциональные различия между остеобластами челюстей и трубчатых костей. Так, остеобласты челюстей проявляют меньшую чувствительность к паратиреоидному гормону и обладают более высоким

ангиогенным потенциалом за счет экспрессии факторов, с ним связанных [27, 28].

Остеоциты происходят из остеобластов, но морфологически и функционально отличаются от последних. Остеоциты – самые многочисленные клетки кости. Их морфология различается в разных типах костей. Удлиненные остеоциты находятся в длинных костях, несущих нагрузку, которые преимущественно нагружаются параллельно их продольному направлению. С другой стороны, круглые остеоциты обнаруживаются в плоских костях, таких как свод черепа, и нагруженные гораздо более низкими амплитудами, радиально и/или тангенциально, из-за внутричерепного давления и/или жевания [29].

Что касается челюстных костей, то их остеоцитарный «фенотип» представлен обоими типами клеток с преобладанием уплощенных форм [30]. Имеется предположение, что на их морфологию и ориентацию влияет направление механической нагрузки. Лакуны остеоцитов совпадают с ориентацией коллагеновых волокон, которая может соответствовать ориентации деформации растяжения в кости [31–33].

Остеоциты содержат меньше органоидов типа рибосом и эндоплазматического ретикулума, чем остеобласты, и имеют уплощенное ядро. Наличие большого числа филоподий и цитоплазматических расширений позволяет осуществлять связь между ними и с другими живыми костными клетками. Они образуют в окружающем минерализованном костном матриксе лакуны (пещеры), узкие туннели (канальцы), которые наполнены фибриллами коллагена и интерстициальной жидкостью – посредником метаболического обмена с клеткой. Они создают истинный трехмерный синцитий, в котором начинают определяться их функции [19]. Ультраструктурные исследования остеоцитов показывают, что эти остеогенные клетки имеют небольшое ядро, цитоплазму с малым числом митохондрий и пластинчатым комплексом, величина которых колеблется в зависимости от активности клеток. По данным электронно-микроскопических исследований, в трабекулярной кости выделено 3 фазы развития остеоцитов: в первой фазе по структуре остеоциты подобны остеобластам, во второй фазе происходит редукция эндоплазматической сети и пластинчатого комплекса, появляются цитоплазматические отростки. В остеоцитах третьей фазы отмечены дегенеративные изменения [19]. S. Luk и соавт. [34] выделяют 3 типа остеоцитов по морфологическим и функциональным признакам. Остеоциты первого типа – молодые, «продуцирующие», которые напоминают активные остеобласты и способны синтезировать компоненты костного матрикса. Размещаются в остеонах близ стенок широких каналов. Стенки их лакун не имеют пограничной мембраны. Остеоциты второго типа – «резорбирующие», или зрелые. Локализируются в остеонах с широкими гаверсовыми каналами и по периферии этих каналов; характеризуются хорошо развитым пластинчатым комплексом и уменьшением площади гранулярной эндоплазматической сети. Они способны синтезировать и секретировать лизосомные ферменты. Третий тип остеоцитов – «дегенерирующие». Они находятся в системах вставочных пластинок и по периферии остеонов. Остеоциты играют значительную роль в деструктуризации окружающего их костного матрикса в процессе остеолитической и способны формировать некоторое количество костной ткани.

Наиболее детально гидролиз остеоцитами окружающего их матрикса исследовал в 60-е гг. XX в. L. Belanger [35, 36]. Автор назвал этот феномен остеоцитарный остеолит (osteocytic osteolysis), включив в данное понятие морфологические характеристики локального остеоцит-контролируемого типа резорбции,

не зависящие от остеокластов и имеющие отношение к гомеостазу кальция в организме.

Механизм действия остеоцитов при остеоцитарном остеолитизе (пазушная резорбция, А.В. Русакова) объясняется выработкой ими кислых полисахаридов и протеолитических ферментов, разрушающих компоненты основного вещества кости [37–39]. Наиболее подробно морфологическую картину остеоцитарного остеолитиза описал J. Duriez, который выделил несколько морфологически визуализируемых стадий этого процесса: расширение лакун с наличием менее кальцифицированной пограничной зоны, чем окружающее вещество, их слияние, что морфологически визуализируется как «соты» (nid d'abeilles), слияние которых в дальнейшем приводит к образованию пазух (пазухи А.В. Русакова) [37, 39].

В современной остеологии доминируют представления о том, что остеоциты, обладая механосенсорной функцией [40–43], регулируют вектор активности остеобластов и остеокластов [44–47], а также участвуют в метаболизме фосфата и кальция, поддерживая параметры гомеостаза в организме [45, 46] путем ремоделирования перилакунарного матрикса [47–50].

На основании детальных электронно-микроскопических исследований С.А. Baud [47] представил первые классические морфологические доказательства остеоцитарного ремоделирования как единого фазового процесса. Автор выделил остеоциты остеобластического и остеокластического типов (des osteocytes aspect osteoclastique, aspect osteoblastique). Феномен интралакунарной резорбции проявляется изображением лакун, имеющих шероховатый край, и остеоцитов, снабженных микроворсинками – аналогично остеокластам. Лакуны остеоцитов остеобластического типа, формирующих ткань, имеют гладкий интралакунарный край, окружающий эти клетки. По мнению автора, резорбционные и синтетические функции остеоцитов отражают фазовые изменения активности физиологических механизмов гомеостатической регуляции клеток. Активность и направленность действия остеоцитарного ремоделирования в каждый момент времени в каждой точке скелета определяются изменениями нейрогуморальных влияний и механической нагрузки. В процессе этого типа ремоделирования происходит трансформация формы и размеров лакунарно-канальцевого пространства без изменения геометрии кости. Остеоцитарное ремоделирование – один из элементов иерархически организованных механизмов локальной перестройки скелета, обеспечивающий, в т.ч. устойчивость параметров минерального гомеостаза и сопровождающийся существенными локальными изменениями минеральной плотности костной ткани [46–51]. В то же время в клинической практике остеоцитарному ремоделированию до настоящего времени не придается существенного значения.

Остеокласты, многоядерные клетки, возникающие в результате слияния предшественников миелоидного происхождения, отвечают за резорбцию кости и играют важную роль в ее ремоделировании. Принято считать, что все остеокласты похожи, но недавние исследования предполагают гетерогенность остеокластов на разных участках кости [52]. Кроме того, остеокласты челюстей и длинных костей имеют различия в клеточной морфологии и реакции на субстраты [53]. Например, образование остеокластов из клеток, предшественников костного мозга в челюстной кости, отличается от образования таковых в трубчатых костях. Также было обнаружено, что предшественники остеокластов челюстей и длинных костей различаются по динамике остеокластогенеза: в клеточных культурах, полученных из

длинных костей, остеокласты формировались быстрее, чем в культурах челюстей. Кроме того, остеокласты челюсти имеют большие размеры [53].

Главная особенность остеокластов – их способность к резорбции полностью минерализованной кости. Остеокласты происходят из гематопозитических стволовых клеток и напоминают макрофаги. Остеокласты – высокомиграционные многоядерные и поляризованные клетки, несущие в себе необходимый арсенал лизосомальных ферментов [50]. Они высокоспециализированы и содержат несколько уникальных ультраструктурных характеристик, таких как плеоморфные митохондрии, вакуоли, и лизосомы [51]. А. Хэм, Д. Кормак [54] различают в них 4 области: 1) «гофрированная каемка» – часть цитоплазмы, которая непосредственно прилегает к костной поверхности, где происходит резорбция; она образована отростками типа микроворсинок; 2) светлая зона, или зона герметизации, которая окружает область «гофрированной каемки»; 3) область пузырьков и вакуолей; 4) базальная часть клетки, где находятся ядра, митохондрии, полисомы и каналы гранулярной эндоплазматической сети, а также структуры пластинчатого комплекса. В исследованиях с использованием растровой электронной микроскопии [55] отмечено, что в функциональном отношении среди остеокластов выделяют: преостеокласты, отдыхающие и активные остеокласты. Преостеокласты содержат многочисленные лизосомы, митохондрии, развитый пластинчатый комплекс и гранулярную эндоплазматическую сеть. В них отсутствуют мелкие пузырьки [55]. Отдыхающие остеокласты отдалены от поверхности кости. По своему ультраструктурному строению они подобны активным резорбирующим остеокластам, отличаются отсутствием в них «гофрированной каемки», светлой зоны и равномерным распределением мелких пузырьков. В активных остеокластах эти пузырьки концентрируются над «гофрированной каемкой», для которой они являются мембранным резервуаром [54, 55]. Активность гидролитических ферментов в остеокластах изменяется в зависимости от функциональной активности последних [56]. Гистологическим свидетельством резорбционной активности остеокластов служит их расположение в небольших углублениях, которые они и образуют. Подобные углубления носят название лакун Хаушипа, или ниш резорбции. В остеокластах может быть от двух до сотни ядер. Иногда на срезах видны темные сморщенные, неправильной формы или даже пикнотические ядра. В этих случаях можно предположить, что они принадлежат старым и погибающим клеткам. Цитоплазма в зависимости от функциональной стадии может быть базофильной и ацидофильной. В функционально активном состоянии она имеет хорошо развитые органоиды, такие как эндоплазматическая сеть, пластинчатый комплекс, митохондрии [54, 57]. Обычно на той стороне клетки, которая расположена ближе всего к костной поверхности, содержится меньше всего ядер, чем на противоположной стороне. Цитоплазма большинства остеокластов вблизи костной поверхности слабо окрашена и сильно вакуолизована. Между остеокластами и костной поверхностью, особенно если остеокласт находится в лакуне Хаушипа, можно видеть многочисленные щетиноподобные прямые микроворсинки, образующие гофрированную каемку. Активизированные остеокласты в состоянии резорбировать 200 000 мкм³ кости в сутки, сформированной 7–10 поколениями остеобластов со средней продолжительностью жизни 15–20 дней [58].

Костная структура находится в прямой взаимосвязи с ее составляющими – органической и минеральной. Органическая

часть костного матрикса состоит в основном из двухфазного композитного материала: минерального и фибриллярного коллагена. Основным коллагеном кости – это коллаген I типа, содержание которого составляет примерно 95%. Другие типы коллагена, такие как III [59] и V [60], присутствуют в незначительном объеме и, по-видимому, модулируют диаметр коллагеновых фибрилл типа I [61].

Минеральный компонент и фибриллярный коллаген I типа тесно связаны друг с другом; последний функционирует как трехмерный шаблон, который организует отложение и рост первого [62]. Кость приобретает устойчивость к внешним воздействиям благодаря хорошо организованному архитектурному расположению минеральной составляющей и фибрилл коллагена I типа.

Природа и степень посттрансляционных модификаций коллагена, многие из которых для него уникальны [63], связаны с организацией минеральных и коллагеновых фибрилл [62]. Одна из таких модификаций – межмолекулярное ковалентное сшивание коллагена, инициированное ферментативным окислительным дезаминированием определенных остатков лизина (Lys) и гидроксизина (Hyl), лизилоксидазой (LOX), способствует прочности костей. Фактически, ингибирование активности LOX лафирогенами нарушает сшивание, что приводит к снижению прочности кости, вызванной повышенной растворимостью и аномальной структурой коллагеновых фибрилл [64, 65].

Другая модификация – ферментативное гидроксирование определенных остатков Lys лизилгидроксилазой (LH), также может контролировать организацию костного матрикса. Hyl выступает участком гликозилирования [65, 66], и полученные гликозилированные остатки оказывают отрицательное воздействие на созревание коллагена [66–68], фибриллогенез и минерализацию [66, 67]. Кроме того, эта модификация определяет характер межмолекулярного сшивания коллагена. Среди 3 изоформ LH (LH1, 2 и 3), LH2b, сплайсированный вариант LH2, катализирует гидроксирование остатков Lys в C- или N-концевом, нетрехспиральном домене (т.е. тепептидном домене) коллагена, который затем направляет последующее поперечное сшивание по пути альдегидной формы лизина (Hylald), в частности в минерализованных тканях [69]. Эктопическая активация пути за счет сверхэкспрессии LH2b ведет к дефектному фибриллогенезу коллагена и минерализации матрикса [70]. LH1 катализирует гидроксирование Lys в тройном спиральном домене, в то время как LH3 обладает активностью LH и, что более важно, активностью галактозилгидроксизин-глюкозилтрансферазы HylaldHylald [65].

В начале специфичного для костей пути перекрестного сшивания остаток Hyl в домене тепептида (образованный LH2b) превращается в альдегид (Hylald) с помощью LOX. Иминовые межмолекулярные двухвалентные связи образуются первыми, а затем они превращаются в трехвалентные в результате реакций конденсации. Связь с Hyl (образованный LH1) в спиральном домене соседней молекулы образует иминовую связь, дегидродигидроксизинонорлейцин (deH-DHLNL), напротив, когда пары с Lys образуют дегидродигидроксизинонорлейцин (deH-HLNL). Основная зрелая сшивка, пиридинолин (Pyr), представляет собой продукт созревания deH-DHLNL, образованный любой из следующих реакций конденсации: 1) конденсация двух их кетоаминов посредством отщепления Hyl; 2) конденсация кетоамина и или 3) конденсация deH-DHLNL и его кетоамина. Минорной зрелой поперечно-сшитой формой является дезоксипиридинолин (d-Pyr), лизильный аналог

Руг, состоящий из двух и одного Lys в спиральном домене. Поскольку реакции конденсации поперечных связей обычно являются спонтанными, скорость обмена является важным фактором в регуляции их созревания. Например, коллаген периодонтальной связки имеет менее стабильные связи из-за высокой скорости обмена, что в свою очередь приводит к их более легкому разрушению [66].

Таким образом, биомеханическая роль коллагена в кости связана не только с его количеством, но и с его молекулярной стабильностью и сшиванием молекул.

Возрастное снижение содержания коллагена в НЧ нелинейно коррелирует с максимальным напряжением на изломе и модулем упругости по сравнению с гребнем подвздошной кости человека [71]. Это не означает, что различия в содержании коллагена обязательно ответственны за эти изменения, а означает только то, что они связаны с ними. В других местах, таких как головка и шейка бедренной кости, изменений в содержании коллагена не обнаружено [72]. Другие особенности НЧ, такие как высокая скорость ремоделирования и степень минерализации, могут независимо влиять на его содержание и, как следствие, на механические свойства. Содержание коллагена в НЧ больше, чем в плечевой и бедренной костях [73]. Физиологическая основа этого высокого содержания неясна. Одно из возможных объяснений – более высокая скорость обменных процессов, протекающих в НЧ.

Следовательно, в НЧ коллаген обладает свойствами незрелой кости, которая имеет более низкую степень минерализации, чем трубчатые кости, что приводит к большему его содержанию. Коллагеновые фибриллы способствуют гибкости костей, а минеральные вещества увеличивают их жесткость [74]. В результате НЧ более гибкая, чем длинные кости. Это механическое свойство делает кость хорошо приспособленной к постоянным разнонаправленным силам, связанным с жеванием и речью. Другое возможное объяснение высокого содержания коллагена НЧ – относительно низкое количество неколлагеновых белков. Хотя содержание минералов и коллагена обычно имеет отрицательную корреляцию, уменьшение коллагена иногда компенсируется увеличением неколлагеновых белков [75]. Если НЧ имеет меньшее количество неколлагеновых белков, тогда она будет иметь большую долю коллагена. Еще одним объяснением высокого содержания коллагена в НЧ является низкое гидроксирование, что уже предполагает более толстые фибриллы коллагена, которые соответствуют его большему количеству [71–75].

Заключение

Таким образом, особенности типов окостенения, особенности морфогенетически специализированного клеточного пула и коллагенового каркаса, формируют уникально структурированную форму нижнечелюстной кости, обуславливая ее подвижность и гибкость, которые необходимы для того, чтобы выдерживать постоянные и разнонаправленные нагрузки таких функций, как жевание и речь.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kim M.S., Jung S.Y., Kang J.H., et al. Effects of bisphosphonate on the endochondral bone formation of the mandibular condyle. *Anat. Histol. Embryol.* 2009;38(5):321–26.

2. Chai Y., Maxson R.E. Recent advances in craniofacial morphogenesis. *Development. Dyn.* 2006;235(9):2353–75.
3. Karaplis A. Embryonic development of bone and the molecular regulation of intramembranous and endochondral bone formation. In *Principles of Bone Biology*. Eds. J.P. Bilezikian, L.G. Raisz, G.A. Rodan. San Diego, 2002. P. 33–58.
4. Matsubara T., Suardita K., Ishii M., et al. Alveolar bone marrow as a cell source for regenerative medicine: differences between alveolar and iliac bone marrow stromal cells. *J. Bone Miner. Res.* 2005;20(3):399–409.
5. Aghaloo T.L., Chaichanasakul T., Bezouglaia O., et al. Osteogenic potential of mandibular vs. long-bone marrow stromal cells. *J. Dental Res.* 2010;89(11):1293–98.
6. Damek-Poprawa M., Stefanik D., Levin L.M., Akintoye S.O. Human bone marrow stromal cells display variable anatomic site-dependent response and recovery from irradiation. *Arch. Oral. Biol.* 2010;55(5):358–64.
7. Yamaza T., Ren G., Akiyama K., et al. Mouse mandible contains distinctive mesenchymal stem cells. *J. Dental Res.* 2011;90(3):317–24.
8. Inoue M., Ono T., Kameo Y., et al. Forceful mastication activates osteocytes and builds a stout jawbone. *Sci. Rep.* 2019;9:4404.
9. Hsieh Y.D., Devlin H., McCord F. The effect of ovariectomy on the healing tooth socket of the rat. *Arch. Oral Biol.* 1995 40:529–31.
10. Ueki Y., Tiziani V., Santanna C., et al. Mutations in the gene encoding c-Ab1-binding protein SH3BP2 cause cherubism. *Nat. Genet.* 2001;28:125–6.
11. Chen H., Senda T., Kubo K.Y. The osteocyte p2lays multiple roles in bone remodeling and mineral homeostasis. *Med. Mol. Morphol.* 2015; 48(2):61–68.
12. Halldin A., Jimbo R., Johansson C.B., et al. The effect of static bone strain on implant stability and bone remodeling. *Bone.* 2011;49(4):783–89.
13. Iezzi G., Mangano C., Barone A., et al. Jawbone remodeling: a conceptual study based on Synchrotron High-resolution Tomography. *Sci. Rep.* 2020;10(1):3777.
14. Sims N.A., Gooi J.H. Bone remodeling: Multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2008;19(5):444–51.
15. Matsuo K., Irie N. Osteoclast-osteoblast communication. *Arch. Biochem. Biophys.* 2008;473(2):201–09.
16. Hauge E.M., Qvesel D., Eriksen E.F., et al. Cancellous bone remodeling occurs in specialized compartments lined by cells expressing osteoblastic markers. *J. Bone Miner. Res.* 2001;16(9):1575–82.
17. Andersen T.L., Sondergaard T.E., Skorzynska K.E., et al. A physical mechanism for coupling bone resorption and formation in adult human bone. *Am. J. Pathol.* 2009;174(1):239–47.
18. Dallas S.L., Prideaux M., Bonewald L.F. The osteocyte: an endocrine cell and more. *Endocr. Rev.* 2013;34(5):658–90.
19. Родіонова Н.В. Цитологічні механізми перебудов у кістках при гіпокінезії та мікрогравітації. Київ, 2006; 238 с. [Rodionova N.V. Cytological mechanisms of bone remodeling in hypokinesia and microgravity. Kyiv, 2006; 238 p. (In Ukr.)].
20. Rabel K., Kohal R.J., Steinberg T., et al. Controlling osteoblast morphology and proliferation via surface micro-topographies of implant biomaterials. *Sci. Rep.* 2020;10:12810.
21. Alam I., Alkhouli M., Gerard-O'Riley R.L., et al. Osteoblast-Specific Overexpression of Human WNT16 Increases Both Cortical and Trabecular Bone Mass and Structure in Mice. *Endocrinology.* 2016;157(2):722–36.
22. Theocharis A.D., Manou D., Karamanos N.K. The extracellular matrix as a multitasking player in disease. *FEBS J.* 2019;286(15):2830–69.
23. Henry J.P., Bordoni B. Histology, Osteoblasts. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491724/>. Accessed 26 of November, 2023.
24. Ferrari S.L., Traianedes K., Thorne M., et al. A role for N-cadherin in the development of the differentiated osteoblastic phenotype. *J. Bone Miner. Res.* 2000;15:198–208.

25. Donahue H.J., McLeod K.J., Rubin C.T., et al. Cell-to-cell communication in osteoblastic networks: cell line-dependent hormonal regulation of gap junction function. *J. Bone Miner. Res.* 1995;10:881–9.
26. Mosley J.R. Osteoporosis and bone functional adaptation: mechanobiological regulation of bone architecture in growing and adult bone, a review. *J. Rehabil. Res. Dev.* 2000;37:189–99.
27. Liu H., Guo J., Wang L., et al. Distinctive anabolic roles of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and parathyroid hormone in teeth and mandible versus long bones. *J. Endocrinol.* 2009;203(2):203–13.
28. Yang X., Jiang J., Zhou L., et al. Osteogenic and angiogenic characterization of mandible and femur osteoblasts. *J. Mol. Histol.* 2019;50(2):105–17.
29. Vatsa A., Breuls R.G., Semeins C.M., et al. Osteocyte morphology in fibula and calvaria – is there a role for mechanosensing? *Bone.* 2008;43:452–8.
30. Wu V., van Oers R.F.M., Schulten E.A.J.M., et al. Osteocyte morphology and orientation in relation to strain in the jaw bone. *Int. J. Oral. Sci.* 2018;10(1):2.
31. Marotti G. Osteocyte orientation in human lamellar bone and its relevance to the morphometry of periosteocytic lacunae. *Metab. Bone Dis. Relat. Res.* 1979;1:325–33.
32. Kerschnitzki M., Wagermaier W., Roschger P., et al. The organization of the osteocyte network mirrors the extracellular matrix orientation in bone. *J. Struct. Biol.* 2011;173(2):303–11.
33. Fengjian Yang, Weilun Yu, Xuyang Huo, et al. Effects of Osteocyte Shape on Fluid Flow and Fluid Shear Stress of the Loaded Bone. *BioMed Res. Intern.* 2022;Article ID 935803. <https://doi.org/10.1155/2022/3935803>.
34. Tol A., Roschger A., Repp F., et al. Weinkamer, “Network architecture strongly influences the fluid flow pattern through the lacunocanalicular network in human osteons”. *Biomechan. Model. Mechanobiol.* 2020;19:823–40. <https://doi.org/10.1007/s10237-019-01250-1>.
35. Belanger L.F., Choquette L.P.E., Cousineau J.G. Osteolysis in reindeer antlers; sexual and seasonal variations. *Calc. Tiss. Res.* 1967;1(1):37–43.
36. Belanger L.F., Belanger C., Sembai T. Technical approaches leading to the concept of osteocytic osteolysis. *Clin. Orthop.* 1967;54:187–96.
37. Русаков А.В. Введение в физиологию и патологию костной ткани. В кн.: Многотомное руководство по патологической анатомии. М., 1959;5:35–54, 505, 532. [Rusakov A.V. Introduction to the physiology and pathology of bone tissue. In: A multi-volume manual of pathologic anatomy. M., 1959;5:35–54, 505, 532 (In Russ.).]
38. He J. Guo, Jiang B., Yao R., et al. “Directing the osteoblastic and chondrocytic differentiations of mesenchymal stem cells: matrix vs. induction media,” *Regenerat. Biomaterials.* 2017;4(5):269–79. <https://doi.org/10.1093/rb/rbx008>.
39. Bernhardt A., Wolf S., Weiser E., et al. An improved method to isolate primary human osteocytes from bone. *Biomed. Tech. (Berlin).* 2020;65(1):107–11. <https://doi.org/10.1515/bmt-2018-0185>.
40. Duriez J., Ghosez J.-P., de Flautre B. La resorption ou lyses periosteocyttaire et son role possible dans la destruction du tissu osseux. *Press Med.* 1965;45:2581–6.
41. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Климов А.В. Старение костной ткани. Теоретическое обоснование новых путей оптимизации процесса механотрансдукции. *Морфология.* 2005;128(5):19–28. [Avrunin A.S., Tikhilov R.M., Klimov A.V. Aging of bone tissue. Theoretical substantiation of new ways to optimize the mechanotransduction. *Morfologiya.* 2005;128(5):19–28 (In Russ.).]
42. Bonewald L.F. Osteocytes: A proposed multifunctional bone cell. *J. Musculoskel. Neuron Interact.* 2002;2(3):239–41.
43. Tresguerras F.G.F., Torres J., López-Quiles J., et al. The osteocyte: A multifunctional cell within the bone. *Ann. Anat.* 2020;227:151422. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2019.151422>.
44. Feng J.Q., Ward L.M., Liu S., et al. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat. Genet.* 2006;38(11):1310–5.
45. Tsourdi E., Jähn K., Rauner M., et al. Physiological and pathological osteocytic osteolysis. *J. Musculoskel. Neuron Interact.* 2018;18(3):292–303.
46. Tsourdi E., Jähn K., Rauner M., Busse B., et al. Physiological and pathological osteocytic osteolysis. 2018;18(3):292–303.
47. Baud C.A. Morphologie et structure inframicroscopique des osteocytes. *Acta Anat.* 1962;51(3):209–25.
48. Madhan J., Tushar V., Naveen J., et al. Is mandible derived mesenchymal stromal cells superior in proliferation and regeneration to long bone-derived mesenchymal stromal cells? *World J. Methodol.* 2023;13(2):10–7. <https://doi.org/10.5662/wjm.v13.i2.10>.
49. Teitelbaum S.L. Bone resorption by osteoclasts. *Science.* 2000;289:1404–8.
50. Mengmeng L., Xiaofan Yi., Shuai Z., et al. Osteoclast-derived small extracellular vesicles induce osteogenic differentiation via inhibiting ARHGAP1. 2021;23:1191–203. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2021.01.031>.
51. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Шубняков И.И. Динамическая оценка остеоцитарного ремоделирования костной ткани при использовании неинвазивного метода. *Морфология.* 2009;135(2):66–73. [Avrunin A.S., Tikhilov R.M., Shubnyakov I.I. Dynamic assessment of osteocyte remodeling of bone tissue using a noninvasive method. *Morfologiya.* 2009;135(2):66–73 (In Russ.).]
52. Maiko O., Yuji M. Roles of osteoclasts in alveolar bone remodeling. *Genesis.* 2022;60:2–18. <https://doi.org/10.1002/dvg.23490>.
53. Azari A., Schoenmaker T., de Souza Faloni A.P., et al. Jaw and long bone marrow derived osteoclasts differ in shape and their response to bone and dentin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011;409(2):205–10.
54. Хэм А., Кормак Д. Костная ткань. В кн.: Гистология. М., 1985. Т. 3. С. 19–131. [Ham A., Kormak D. Bone tissue. In: *Histology.* M., 1985. Vol. 3. P. 19–131 (In Russ.).]
55. Ono T., Nakashima T. Recent advances in osteoclast biology. *Histochem. Cell Biol.* 2018;149(4):325–41. <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1636-2>.
56. Nakamura Y., Tanaka T., Wakimoto Y., et al. Alkaline phosphatase activity in the osteoclasts unduced by experimental tooth movement. *J. Electron Microsc.* 1991;40(6):403–6.
57. Zhend J., Nicholson G., Warton A., Paradimitrion J. What's new in osteoclast ontogeny? *Pathol. Res. Pract.* 1991;187(1):117–25.
58. Albright J., Skinner H. Bone: structural organization and remodeling dynamics. In *The scientific basis of orthopaedics.* Eds. J. Albright, R. Brand. 2nd edn. East Norwalk: Appleton and Lange, 1987. P. 161–98.
59. Bailey A.J., Wotton S.F., Sims T.J., Thompson P.W. Post-translational modifications in the collagen of human osteoporotic femoral head. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1992;185(3):801–5.
60. Niyibizi C., Eyre D.R. Bone type V collagen: chain composition and location of a trypsin cleavage site. *Connect. Tissue Res.* 1989;20(4):247–50.
61. Paschalis E.P., Tatakis D.N., Robins S., et al. Lathyrism-induced alterations in collagen cross-links influence the mechanical properties of bone material without affecting the mineral. *Bone.* 2011;49(6):1232–41.
62. Kivirikko K.I., Myllylä R. Post-translational processing of procollagens. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1985;460:187–201.
63. Oxlund H., Barckman M., Ortoft G., Andreassen T.T. Reduced concentrations of collagen cross-links are associated with reduced strength of bone. *Bone.* 1995;17(4):365–71.
64. Hong H.-H., Pischon N., Santana R.B., et al. A role for lysyl oxidase regulation in the control of normal collagen deposition in differentiating osteoblast cultures. *J. Cell. Physiol.* 2004;200(1):53–62.
65. Sricholpech M., Perdivara I., Nagaoka H., et al. Lysyl hydroxylase 3 glucosylates galactosylhydroxylysine residues in type I collagen in osteoblast culture. *J. Biol. Chem.* 2011;286(11):8846–56.
66. Yamauchi M., Noyes C., Kuroki Y., Mechanic G.L. Collagen structural microheterogeneity and a possible role for glycosylated hydroxylysine in type I collagen. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1982;79(24):7684–8.

67. Yamauchi M., Katz E.P., Mechanic G.L. Intermolecular cross-linking and stereospecific molecular packing in type I collagen fibrils of the periodontal ligament. *Biochemistry*. 1986;25(17):4907–13.
68. Pornprasertsuk S., Duarte W.R., Mochida Y., Yamauchi M. Lysyl hydroxylase-2b directs collagen cross-linking pathways in MC3T3-E1 cells. *J. Bone Miner. Res.* 2004;19(8):1349–55.
69. Pornprasertsuk S., Duarte W. R., Mochida Y., Yamauchi M. Overexpression of lysyl hydroxylase-2b leads to defective collagen fibrillogenesis and matrix mineralization. *J. Bone Miner. Res.* 2005;20(1):81–7.
70. Eyre D.R., Oguchi H. The hydroxypyridinium crosslinks of skeletal collagens: their measurement, properties and a proposed pathway of formation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1980;92(2):403–10.
71. Bailey A.J., Wotton S.F., Sims T.J., Thompson P.W. Biochemical changes in the collagen of human osteoporotic bone matrix. *Connect. Tissue Res.* 1993;29(2):119–32.
72. Sasaki M., Matsuura T., Katafuchi M., et al. Higher contents of mineral and collagen but lower of hydroxylysine of collagen in mandibular bone compared with those of humeral and femoral bones in human. *J. Hard Tissue Biol.* 2010;19(3):175–80.
73. Huja S.S., Fernandez S.A., Hill K.J., Li Y. Remodeling dynamics in the alveolar process in skeletally mature dogs. *Anat. Rec. A.* 1993;288(12):1243–9.
74. Aerssens J., Boonen S., Lowet G., Dequeker J. Interspecies differences in bone composition, density, and quality: potential implications for in vivo bone research. *Endocrinology*. 1998;139(2):663–70.
75. Matsuura T., Tokutomi K., Sasaki M., et al. Distinct characteristics of mandibular bone collagen relative to long bone collagen: relevance to clinical dentistry. *Biomed. Res. Int.* 2014;2014:769414.

Поступила 08.12.2023

Получены положительные рецензии 05.02.25

Принята в печать 24.03.25

Received 08.12.2023

Positive reviews received 05.02.25

Accepted 24.03.25

Вклад авторов. С.О. Мостовой — концепция исследования, написание текста, сбор, анализ, интерпретация данных, обработка материала, научное редактирование, оформление библиографии. С.А. Кутя — концепция исследования, анализ, интерпретация данных, оформление библиографии. С.А. Демьяненко — концепция исследования, написание текста, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи. М.Н. Морозова — техническое редактирование, сбор данных, подготовка статьи.

Contribution of the authors. S.O. Mostovoy — research concept, text writing, collection, analysis, and interpretation of data, material processing, scientific

editing, bibliography compilation. S.A. Kutia — research concept, data analysis, interpretation, bibliography compilation. S.A. Demyanenko — research concept, text writing, data analysis and interpretation, manuscript preparation. M.N. Morozova — technical editing, data collection, manuscript preparation.

Информация об авторах:

Мостовой Семен Олегович — к.м.н., доцент ФГАОУ ВО Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского. Адрес: 295007 Симферополь, проспект Академика Вернадского, д. 4; тел.: +7 (978) 854-23-72; e-mail: Semen-34@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3420-5595>, Scopus ID: 57208396967.

Кутя Сергей Анатольевич — д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского. Адрес: 295007 Симферополь, проспект Академика Вернадского, д. 4; тел.: +7-3652-554-50; e-mail: sergei_kutya@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1145-4644>, Scopus ID: 56342035700.

Демьяненко Светлана Александровна — д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского. Адрес: 295007 Симферополь, проспект Академика Вернадского, д. 4; тел.: +7 (978) 763-33-01; e-mail: dc.kvalitet@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2743-498X> ID: 57211314784.

Морозова Марина Николаевна — д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского. Адрес: 295007 Симферополь, проспект Академика Вернадского, д. 4; e-mail: mmrz58@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4627-925X> +79787417458, Scopus ID: 57211322490.

Information about the authors:

Semyon Olegovich Mostovoy — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Address: 4 Akademika Vernadskogo Avenue, 295007 Simferopol, Russia; tel: +7 (978) 854-23-72; e-mail: Semen-34@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3420-5595>, Scopus ID: 57208396967.

Sergey Anatolievich Kutia — Doctor of Medical Sciences, Professor, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Address: 4 Akademika Vernadskogo Avenue, 295007 Simferopol, Russia; tel: +7-3652-554-50; e-mail: sergei_kutya@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1145-4644>, Scopus ID: 56342035700.

Svetlana Aleksandrovna Demyanenko — Doctor of Medical Sciences, Professor, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Address: 4 Akademika Vernadskogo Avenue, 295007 Simferopol, Russia; tel: +7 (978) 763-33-01; e-mail: dc.kvalitet@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2743-498X> ID: 57211314784.

Marina Nikolaevna Morozova — Doctor of Medical Sciences, Professor, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Address: 4 Akademika Vernadskogo Avenue, 295007 Simferopol, Russia; e-mail: mmrz58@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4627-925X> +79787417458, Scopus ID: 57211322490.