

Экспериментальное обоснование применения новой блеомицин-полидоканоловой мини-пенной композиции при лечении детей с венозными мальформациями головы и шеи

Л.В. Возницын¹, О.З. Топольницкий¹, Г.Т. Ермуханова²

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

²Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, Алма-Ата, Казахстан

Резюме

Актуальность. Венозная мальформация (ВМ) – порок развития кровеносных сосудов собирательного типа, в основе которого лежат нарушения формирования сосудистой стенки, возникающие в период дифференцировки периферической сосудистой сети. Частота встречаемости ВМ, по разным данным, составляет от 1-2 случая на 10 000 новорожденных. ВМ в области головы и шеи значительно снижают качество жизни пациентов, вызывая серьезные функциональные и эстетические нарушения. Эффективным способом лечения детей с венозными мальформациями является склерозирующая терапия. В последние годы наибольшую популярность для склерозирующей терапии ВМ получил препарат «Блеомицин». «Блеомицин» – гликопептидный антибиотик, синтезируемый бактериями *Streptomyces verticillus*, относится к цитостатическим препаратам. Данный препарат успешно применяется для склеротерапии венозных мальформаций, в том числе у детей. Целью настоящего исследования явилось совершенствование метода склерозирующей терапии путем совмещения преимуществ foam-form (пенной формы) склерозирующей терапии и препарата блеомицин.

Материалы и методы. Проведено морфологическое исследование 48 образцов наружной вены бедра крыс, разделенных на две группы в зависимости от введенных препаратов: I группа – 3% полидоканол (лауромакрогол 400), II группа – блеомицин-полидоканоловая мини-пенная композиция. Гистологическая оценка включала выявление характера изменений в эндотелиальном слое венозного сосуда, некроза тканевых структур, характер дистрофии клеток.

Результаты. В I группе, где применялась блеомицин-полидоканоловая мини-пенная композиция, отмечены более выраженные необратимые изменения эндотелия венозного сосуда, чем во II группе.

Выводы. Экспериментальное исследование показало, что предлагаемый способ склеротерапии ВМ с применением новой блеомицин-полидоканоловой мини-пенной композиции показал большую эффективность, чем foam-form-склерозирующая терапия с применением препарата полидоканол. Данный способ является высокоэффективным, малоинвазивным, безопасным и может быть рассмотрен как самостоятельный метод лечения детей с ВМ в области головы и шеи.

Ключевые слова: венозная мальформация, склеротерапия, блеомицин

Для цитирования: Возницын ЛВ, Топольницкий ОЗ, Ермуханова ГТ. Экспериментальное обоснование применения новой блеомицин-полидоканоловой мини пенной композиции при лечении детей с венозными мальформациями головы и шеи. Стоматология детского возраста и профилактика. 2021;21(3):158-162. DOI: 10.33925/1683-3031-2021-21-3-158-162.

The experimental rationale for new bleomycin-polidocanol mini-foam administration in the treatment of children with head and neck venous malformations

L.V. Voznitsyn¹, O.Z. Topolnitsky¹, G.T. Yermukhanova²

¹A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

²S. D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

Abstract

Relevance. Venous malformation (VM) is an abnormal development of the collecting blood vessels based on the vascular wall formation disorder, which occurs during the peripheral vascular network differentiation. According to various sources, VM prevalence ranges from 1 to 2 in 10 000 newborns. Head and neck VMs significantly reduce patients' quality of life, causing severe functional and aesthetic impairments. Sclerotherapy is an effective treatment method for children with venous malformations. In recent years, bleomycin has been

the most commonly used sclerosant. It is a glycopeptide antibiotic synthesized by *Streptomyces verticillus* and belongs to cytostatic medications. They successfully use it for venous malformations sclerotherapy, also in children. Purpose – the study aimed to improve the sclerotherapy method by combining the advantages of foam sclerotherapy and bleomycin.

Materials and methods. 48 samples of rats' external femoral veins were morphologically examined. We divided the rats into 2 groups depending on the administered agent: the first group – 3% polidocanol (lauromacrogol 400), the second group – bleomycin-polidocanol mini-foam composition. The histological assessment identified the changes in the vein endothelium, necrosis of tissue structures, cell dystrophy characteristics.

Results. The first group, which used the bleomycin-polidocanol mini-foam composition, demonstrated more pronounced irreversible changes in the venous vessel endothelium compared to the second group.

Conclusions. The experimental study revealed that the proposed method of VM sclerotherapy using new bleomycin-polidocanol mini-foam composition is more effective than the polidocanol foam sclerotherapy. The new method is highly effective, minimally invasive, safe and can be considered an independent treatment method in children with head and neck VM.

Key words: venous malformation, sclerotherapy, bleomycin

For citation: Voznitsyn LV, Topolnitskiy OZ, Yermukhanova GT. The experimental rationale for new bleomycin-polidocanol mini-foam administration in the treatment of children with head and neck venous malformations. *Pediatric dentistry and dental prophylaxis.* 2021;21(3):158-162. DOI: 10.33925/1683-3031-2021-21-3-158-162.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Венозная мальформация (ВМ) – порок развития кровеносных сосудов собирательного типа, в основе которого лежат нарушения формирования сосудистой стенки, возникающие в период дифференцировки периферической сосудистой сети. ВМ относятся к сосудистым аномалиям с низкими показателями скорости кровотока (slow-flow), характерной особенностью которых является плохое развитие гладкомышечного слоя [1, 2]. Эндотелий ВМ не склонен к пролиферации, а клинические проявления данного заболевания обусловлены нарушениями локальной гемодинамики, возникающими вследствие включения в кровообращение порочно сформированного сосудистого русла. Частота встречаемости ВМ, по разным данным, составляет от 1-2 случая на 10 000 новорожденных [3] (до 1-4% от популяции). По сводной статистике США, среди всех видов сосудистых мальформаций венозные встречаются в 48% случаев [4].



Рис. 1. Клинические проявления венозной мальформации
Fig. 1. Clinical manifestations of venous malformations

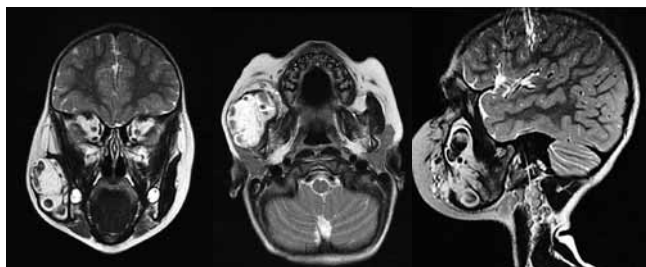


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография пациента с обширной венозной мальформацией правых околоушно-жевательной, щечной областей, крыловидно-небной ямки справа
Fig. 2. Magnetic resonance imaging of a patient with extensive venous malformation of the right parotid, buccal regions and right pterygopalatine fossa

Клинические проявления венозных мальформаций, локализующихся в области головы и шеи, крайне вариатбельно: от ограниченного флебэкстаза слизистой оболочки полости рта, до обширного диффузного ангиоматоза, распространяющегося на несколько анатомических областей [5, 6]. Располагаясь в области головы и шеи, помимо функциональных расстройств, ВМ приводят к эстетическим дефектам, значительно затрудняя социальную адаптацию пациента.

Основным методом лечения ВМ большинством авторов признается хирургический [7]. При этом авторы отмечают сложность радикального иссечения ангиоматозных тканей, ввиду высокого риска интра- и послеоперационного кровотечения, зачастую – значительного объема образования, в связи с высокими эстетическими требованиями челюстно-лицевой хирургии [5, 8]. Наряду с этим высока частота рецидивов ВМ [3, 9, 10]. В связи с вышеизложенным при лечении детей с ВМ широкое распространение получил минимально инвазивный эффективный метод лечения – пункционная склеротерапия [11, 12].

Склерозирующая терапия, или склеротерапия, – воздействие на эндотелий венозной мальформации химическим веществом с целью разрушения ее интимы с последующим сращиванием венозных стенок и, как следствие, выключением патологических вен из кровотока [11, 13, 14].

Преимущества склерозирующей терапии:

- 1) Селективное воздействие на декомпенсированные сосуды собирательного типа (при эндоваскулярном введении препарата).
- 2) Малоинвазивная методика лечения.
- 3) Возможность воздействия на образования сложной анатомической локализации.
- 4) У пациентов старшей возрастной группы проведение процедуры возможно без анестезиологического пособия.
- 5) Отсутствие послеоперационных рубцов.

С 1993 года в клинической практике широкое распространение получила пенная форма склерозирующей терапии (foam-form), основанная на введении в просвет сосуда неравномерной дисперсии пузырьков с повышенной концентрацией склерозирующего вещества на поверхности и, как следствие, с максимальным склерозирующим эффектом [9, 13]. Данная форма показала ряд преимуществ:

1) Реализация эффекта «пустой вены» за счет равномерного вытеснения крови из просвета венозной мальформации.

2) Пролонгирование контакта склерозирующего раствора с эндотелием венозной мальформации, за счет сохранения препарата в просвете сосуда до распада пузырьков, тогда как нативная форма препарата быстро растворяется в крови, теряя свою первоначальную эффективность.

3) Уменьшение общего количества вводимого препарата.

4) Стойкий выраженный вазоспазм, возникающий при введении в просвет сосуда пенной формы склерозирующего раствора, способствует развитию склероза, что является предиктором стойкой ремиссии при ВМ.

При всех преимуществах foam-form-склеротерапии, не все склерозирующие препараты подходят для образования пенной формы. Данной цели отвечают только препараты из группы детергентов, так как молекулы последних имеют лиофильный центр, снижающий поверхностное натяжение. Однако в последние годы широкое распространение получили препараты и из других фармакологических групп [6, 14]. В зарубежной и отечественной литературе собрано большое количество данных о применении препарата «Блеомицин» (bleomycin) при лечении детей с венозными мальформациями. «Блеомицин» – гликопептидный антибиотик, синтезируемый бактериями *Streptomyces verticillus*, относится к цитостатическим препаратам. Данный препарат успешно применяется для склеротерапии венозных и лимфатических мальформаций в том числе у детей.

Цель – совершенствовать метод склерозирующей терапии венозных мальформаций головы и шеи путем создания новой блеомицин-полидоканоловой пенной композиции.

Для достижения цели были сформулированы следующие задачи:

1) разработать способ получения новой блеомицин-полидоканоловой мини пенной композиции;

2) в эксперименте определить степень эффективности стандартной foam-form-склерозирующей терапии с применением препарата полидоканол и новой блеомицин-полидоканоловой мини-пенной композиции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для морфологической оценки эффективности предлагаемой методики склеротерапии ВМ проведено

экспериментальное исследование. В эксперименте использовались лабораторные крысы породы Wistar, обоих полов, со средней массой тела 180-220 граммов. Все эксперименты проведены в соответствии с «Положением об юридических и этических принципах медико-биологических исследований» (бюллетень ВАК Минобразования России. 2002. №3. С. 77-75); «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. №755) и «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18 марта 1986 года. Для оценки морфологических изменений в исследуемой зоне склерозирующие препараты вводились в интактные ткани лабораторных крыс: наружная вена правой и левой задних конечностей.

Всего в эксперименте задействовано 24 крысы, разделенные на две группы в зависимости от вводимых препаратов: I группа – 3% полидоканол (лауромакрогол 400), II группа – новая блеомицин-полидоканоловая мини-пенная композиция.

Животных взвешивали и рассчитывали количество вводимых препаратов. Для обеспечения анестезиологического пособия вводили внутримышечно 0,05 мл/100 г медетомидин, через 10 минут золетил 100 5 мг/100 г внутримышечно. Нижние конечности фиксировали, накладывали жгут. Склерозирующие препараты в объеме 0,2 мл вводили в наружную вену бедра медленно через инсулиновую иглу. Игла извлекалась, гемостаз осуществляли пальцевым прижатием. Для проведения морфологического исследования животные выводились из эксперимента путем внутримышечного введения зоветила 100 10 мг/100 г на седьмые сутки после введения препарата. Гистологическая оценка включала выявление характера изменений в эндотелиальном слое венозного сосуда, некроза тканевых структур, характер дистрофии клеток.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было проведено морфологическое исследование 48 образцов, разделенных на две группы в зависимости от введенных препаратов: I группа – 3% полидоканол (лауромакрогол 400), II группа – блеомицин-полидоканоловая мини-пенная композиция.

В 24 образцах наружной вены I группы выявляется разной степени плазматическое пропитывание и разволокнение стенки сосуда, в шести образцах определяется спавшийся просвет со «слипшимся» эндотелием, а в оставшихся 18 образцах эндотелий отсутствует,

Таблица 1. Сравнительные данные I и II групп
Table 1. Comparative data of Groups I and II

Характер изменений в вене The character of changes in a vein	Количество образцов	
	Блеомицин-полидоканоловая пенная композиция Bleomycin-polidocanol mini-foam	Полидоканол (лауромакрогол-400) Polidocanol (Lauromacrogol 400)
Полное отсутствие эндотелия / Complete absence of endothelium	18	2
Частичное отсутствие эндотелия / Partial absence of endothelium	6	8
Полное сохранение эндотелия / Totally preserved endothelium	0	6
«Слипшийся» эндотелий / Agglutinated endothelium	6	8
Тромбоз вены / Vein thrombosis	2	6

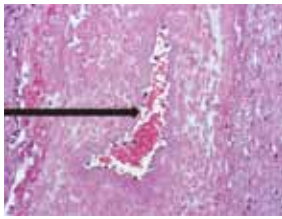


Рис. 3. В глубоких слоях дермы определяется наружная вена с сохраненным просветом, эндотелий на всем протяжении отсутствует, в стенке выраженное плазматическое пропитывание и разволокнение ее слоев.

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x200
Fig. 3. An external vein with the preserved lumen in deep layers of the dermis.

The endothelium is absent along its entire length, pronounced plasma impregnation and fiber separation in the venous wall.

Hematoxylin and eosin staining, magnification x200

просвет расширен. В одном из образцов в просвете вены, определяется смешанный тромб.

В 24 образцах наружной вены II группы выявляется разной степени плазматическое пропитывание и в одном случае разволокнение стенки сосуда, эндотелий сохранен в 22 образцах. В четырех образцах определяется спавшийся просвет со «слипшимся» эндотелием. В 16 других образцах просвет сужен. В шести образцах в просвете вены определяется смешанный тромб. Сравнительные данные по группам представлены в таблице 1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Blind AM, Vabres P, Carmignac V, Duffourd Y, Mahé A. Malformations veineuse liées à des mutations du gene TEK: illustration d'un continuum Clinique et génétique à partir d'un cas de syndrome de Bean. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2017;144 (12):S243-4.
<https://doi.org/10.1016/j.annder.2017.09.395>
2. De Greef C, Flandroy P, Mathurin P et al. Low flow venous malformations in children. *Phlebologie*. 1992;45(4):477-481. Режим доступа:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1302324/>
3. Дан ВН, Сапелкин СВ, Шаробаро ВИ, Тимина ИЕ, Цыганков ВН, Кармазановский ГГ, Субботин ВВ, Вафина ГР. Ангидисплазии головы и шеи – современные принципы лечения с использованием элементов пластической хирургии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013;19(4):136-142. Режим доступа:
<http://www.angiolsurgery.org/magazine/2013/4/18.htm>
4. Rutherford RB. Congenital vascular malformations: diagnostic evaluation. *Semin Vasc Surg*. 1993;6:225-232. Режим доступа:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8305977/>
5. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: A classification based on endothelial characteristics. *Plast. Reconstr. Surg*. 1982; 69(3):412-420
<https://doi.org/10.1097/00006534-198203000-00002>
6. Wassef M, Enjolras O. Superficial vascular malformations: classification and histopathology. *Ann Pathol*. 1999;19: 253-64. Режим доступа:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10456199/>
7. Feied CF, Jackson JJ, Bren TS et al. Allergic reactions to polidocanol for vein sclerosis. Two case reports. *J.*

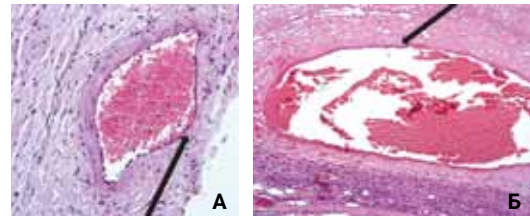


Рис. 4. Сравнение образцов наружной вены бедра после воздействия препарата полидоканол 3% (А) и новой блеомицин-полидоканоловой мини-пенной композиции (Б). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x200.

А – стрелкой указан частично; Б – стрелкой отмечено полное отсутствие эндотелия сохраненный эндотелий

Fig. 4. Comparison of external femoral vein samples after the administration of 3% polidocanol (A)

and new bleomycin-polidocanol mini-foam composition (B).

Hematoxylin and eosin staining, magnification x200.

A – Arrow indicates partially preserved endothelium.

B – Arrow indicates a complete absence of endothelium

ВЫВОДЫ

Экспериментальное исследование показало, что предлагаемый способ склеротерапии ВМ с применением новой блеомицин-полидоканоловой мини пенной композиции показал большую эффективность, чем foam-form склерозирующая терапия с применением препарата полидоканол. Данный способ является высокоэффективным, малоинвазивным, безопасным и может быть рассмотрен как самостоятельный метод лечения детей с ВМ в области головы и шеи.

Dermatol. Surg. Oncol. 1994;20:466-468.

<https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1994.tb03218.x>

8. Рогинский ВВ, Овчинников ИА, Надточий АГ, Рыжов РВ, Смирнов ЯА. Радиочастотная термоабляция у больных с поражениями кровеносных сосудов челюстно-лицевой области. *Голова и шея*. 2015;1:31-35. Режим доступа:

<https://headneckfdr.ru/files/HM2015001.pdf>

9. Cabrera J, Cabrera Jr J, Garcia-Olmedo MA, Redondo P. Treatment of venous malformations with sclerosant in microfoam form. *Arch Dermatol*. 2003;139:1409-1416
<https://doi.org/10.1001/archderm.139.11.1409>

10. Неробеев АИ, Большаков МН. Комбинированное лечение сосудистых мальформаций головы и шеи. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 2006;4:118. Режим доступа:

<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12964915>

11. Tessari L, Cavezzi A, Frullini A. Preliminary experience with a new sclerosing foam in the treatment of varicose veins. *Dermatol Surg*. 2001 Jan;27(1):58-60. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11231246/>

12. Жуков ОБ, Сеницын ВЕ, Рудин ЮЭ, Романов ДВ, Бабушкина ЕВ. Венозная мальформация спонгиозного тела уретры. *Андрология и генитальная хирургия*. 2017;18(3):37-43.

<https://doi.org/10.17650/2070-9781-2017-18-3-37-43>

13. De Lorimier A.A. Sclerotherapy for venous malformations. *J Pediatr Surg*. 1995;30(2):188-194

[https://doi.org/10.1016/0022-3468\(95\)90558-8](https://doi.org/10.1016/0022-3468(95)90558-8)

14. Ladapo A.A. Hemangioma of the cheek. *J. Or. Surg*. 1981;39(10):778-779. Режим доступа:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6944459/>

REFERENCES

1. Blind AM, Vabres P, Carmignac V, Duffourd Y, Mahé A. Malformations veineuse liées à des mutations du gene TEK: illustration d'un continuum Clinique et génétique à partir d'un cas de syndrome de Bean. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2017;144(12):S243-4
<https://doi.org/10.1016/j.annder.2017.09.395>
2. De Greef C, Flandroy P, Mathurin P, et al. Low flow venous malformations in children. *Phlebologie*. 1992;45(4):477-481. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1302324/>
3. Dan VN, Sapelkin SV, Sharobaro VI, Timina IE, Tsygankov VN, Karmazanovskiy GG, Subbotin VV, Vafina GR. Angiodysplasias of the head and neck: present-day principles of treatment using elements of plastic surgery. *Angiology and vascular surgery*. 2013;19(4):136-142 (In Russ.) Available from:
<http://www.angiolsurgery.org/magazine/2013/4/18.htm>
4. Rutherford RB. Congenital vascular malformations: diagnostic evaluation. *Semin Vasc Surg*. 1993;6:225-232. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8305977/>
5. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: A classification based on endothelial characteristics. *Plast. Reconst. Surg*. 1982;69(3):412-420
<https://doi.org/10.1097/00006534-198203000-00002>
6. Wassef M, Enjolras O. Superficial vascular malformations: classification and histopathology. *Ann Pathol*. 1999;19:253-64. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10456199/>
7. Feied CF, Jackson JJ, Bren TS et al. Allergic reactions to polidocanol for vein sclerosis. Two case reports. *J. Dermatol. Surg. Oncol*. 1994;20:466-468
<https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1994.tb03218.x>
8. Roginskij VV, Ovchinnikov IA, Nadtochij AG, Ryzhov RV, Smirnov YaA. Radiofrequency thermoablation for patients with maxillo-facial blood vessels diseases. *Head & neck*. 2015;1:31-35 (In Russ.). Available from:
<https://headneckfdr.ru/files/HM2015001.pdf>
9. Cabrera J, Cabrera Jr J, Garcia-Olmedo MA, Redondo P. Treatment of venous malformations with sclerosant in microfoam form. *Arch Dermatol*. 2003;139:1409-1416
<https://doi.org/10.1001/archderm.139.11.1409>
10. Nerobeev AI, Bol'shakov MN. Combined treatment of vascular malformations of the head and neck. *Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 2006; 4:118 (In Russ.). Available from:
<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12964915>
11. Tessari L, Cavezzi A, Frullini A. Preliminary experience with a new sclerosing foam in the treatment of varicose veins. *Dermatol Surg*. 2001 Jan;27(1):58-60. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11231246/>
12. Zhukov OB, Sinitsyn VE, Rudin YuE, Romanov DV, Babushkina EV. Venous malformation of the spongy body of the urethra. *Andrology and Genital Surgery*. 2017;18(3):37-43 (In Russ.)
<https://doi.org/10.17650/2070-9781-2017-18-3-37-43>
13. De Lorimier AA. Sclerotherapy for venous malformations. *J Pediatr Surg*. 1995;30(2):188-194
[https://doi.org/10.1016/0022-3468\(95\)90558-8](https://doi.org/10.1016/0022-3468(95)90558-8)
14. Ladapo AA. Hemangioma of the cheek. *J. Or. Surg*. 1981;39(10):778-779. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6944459/>

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 22.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 01.10.2021

Принята к публикации / Accepted 05.10.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за связь с редакцией:

Возницын Лев Владимирович, ассистент кафедры детской челюстно-лицевой хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

Для переписки: levmgmsu@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9384-3944

Топольницкий Орест Зиновьевич, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской челюстно-лицевой хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

ческого университета им. А. И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

Для переписки: proftopol@mail.ru

ORCID: 000-0002-3896-3756

Ермуханова Гульжан Тлеумухановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии детского возраста Казахского национального медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова, Алма-Ата, Казахстан

Для переписки: guljan.adab@mail.ru

ORCID: 0000-0001-7224-0554

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Corresponding author:

Lev V. Voznitsyn, DMD, Assistant Professor, Department of Pediatric Maxillofacial Surgery, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

For correspondence: levmgmsu@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9384-3944

Orest Z. Topolnitsky, DMD, PhD, DSc, Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatric Maxillofacial Surgery, A. I. Yevdoki-

mov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

For correspondence: proftopol@mail.ru

ORCID: 000-0002-3896-3756

Gulzhan T. Yermukhanova, DMD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatric Dentistry, S. D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

For correspondence: guljan.adab@mail.ru

ORCID: 0000-0001-7224-0554