

# Биомаркеры костной регенерации в челюстно-лицевой хирургии: критический обзор литературы

Г.А. Косач<sup>1</sup>, С.И. Кутукова<sup>1,2</sup>, Т.Д. Власов<sup>1</sup>, А.И. Яременко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup>Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Резюме

**Актуальность.** Известно, что при возникновении медикаментозно-ассоциированного остеонекроза возникает ряд патологических изменений. Таким изменениям подвергаются и титры биомаркеров, отвечающих за метаболизм костной ткани. Они важны в диагностике и планировании лечения пациентов, в особенности при оперативных вмешательствах, в виду риска возникновения остеонекроза. Цель – на основании данных современной научной литературы и статей выявить маркеры нарушения костного ремоделирования и эндотелия, имеющие наибольшие значения для оптимизации ранней диагностики нарушения микроциркуляции у пациентов с челюстно-лицевыми патологиями.

**Материалы и методы.** Обзор имеющихся данных в литературе по нормальной анатомии кости, биомаркерам костной ткани и регулирующих факторов. Изучение режимов диагностики и выявление наиболее ценных и быстрых в нарушении кости и эндотелия сосудов.

**Результаты.** По результатам исследований остеокальцин, С-концевой телопептид и тартрат-резистентная кислая фосфатаза, VEGF являются наиболее информативными в клинической практике при прогнозировании возникновения остеонекроза челюстных костей. При концентрации С-концевого телопептида в сыворотке меньше 100 pg/mL увеличивается риск появления остеонекроза. Сывороточный остеокальцин считается специфическим биомаркером функции остеобластов для оценки скорости образования костной ткани при остеопорозе. Средний уровень остеокальцина выявил значительную разницу между постменопаузальным остеопорозом ( $16,16 \pm 4,5$  нг/мл) и неостеопорозом ( $11,26 \pm 3,07$  нг/мл) у женщин. Тартрат-резистентная кислая фосфатаза (TRAP 5b) используется в качестве эталона активности и количества остеокластов. TRAP 5b может быть специфически обнаружен в сыворотке с помощью иммуноанализов.

**Заключение.** Исследование маркеров перерождения костной ткани и сосудистых маркеров позволяет более ясно понять принципы возникновения остеонекроза и, следовательно, более четко прогнозировать, диагностировать остеонекроз, а также грамотно подбирать тактику лечения данных пациентов, вид оперативного вмешательства: консервативное, оперативное (частичная резекция, полная резекция челюстей), паллиативное, пре- и постмедикаментозную подготовку организма к вмешательству.

**Ключевые слова:** биомаркеры костной резорбции, остеонекроз челюстей, лабораторная диагностика, остеокальцин, С-концевой телопептид, тартрат-устойчивая фосфатаза

**Для цитирования:** Косач ГА, Кутукова СИ, Власов ТД, Яременко АИ. Биомаркеры костной регенерации в челюстно-лицевой хирургии: критический обзор литературы. *Пародонтология*. 2021;26(4):284-288. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2021-26-4-284-288>.

## Bone regeneration biomarkers in maxillofacial surgery: a critical review of literature

G.A. Kosach<sup>1</sup>, S.I. Kutukova<sup>1,2</sup>, T.D. Vlasov<sup>1</sup>, A.I. Yaremenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup>City Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg, Russian Federation

## Abstract

**Relevance.** Drug-associated osteonecrosis is known to cause some pathological changes. The titers of biomarkers responsible for bone metabolism are also subject to such changes. They are essential in the diagnosis and treatment planning, especially during surgical interventions, because of the risk of osteonecrosis. Purpose – based on the data of modern scientific literature and articles, identifying markers of bone remodeling and endothelial disorders is of primary importance for optimizing the early diagnosis of microcirculation disorders in patients with maxillofacial pathologies.

**Materials and methods.** A review of available data in the literature on normal bone anatomy, bone biomarkers, and regulatory factors. The study of diagnostic modes and identification of the most valuable and fastest in bone and vascular endothelium impairment.

**Results.** According to the studies, osteocalcin, C-terminal telopeptide, tartrate-resistant acid phosphatase and VEGF are clinically the most informative for predicting jawbone osteonecrosis. With a serum C-terminal telopeptide concentration of less than 100 pg/mL, the risk of osteonecrosis increases. Serum osteocalcin is a specific biomarker of osteoblast function for as-

sessing the rate of bone formation in osteoporosis. The average osteocalcin level revealed a significant difference between postmenopausal osteoporotic ( $16.16 \pm 4.5$  ng/ml) and non-osteoporotic ( $11.26 \pm 3.07$  ng/ml) women. Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP 5b) is used to reference the activity and number of osteoclasts. TRAP 5b can be specifically detected in serum by immunoassays.

**Conclusion.** The study of bone degeneration markers and vascular markers allows us to understand the principles of the occurrence of osteonecrosis more clearly, and, therefore, more clearly predict, diagnose osteonecrosis, and also correctly select the tactics of treatment for these patients, the type of surgical intervention, conservative, operative (partial resection, total jaw resection), – palliative, pre- and post-drug preparation of the body for intervention.

**Key words:** bone resorption biomarkers, jaw osteonecrosis, laboratory diagnosis, osteocalcin, C-terminal telopeptide, tartrate-resistant phosphatase

**For citation:** Kosach GA, Kutukova SI, Vlasov TD, Yaremenko AI. Bone regeneration biomarkers in maxillofacial surgery: a critical review of the literature. *Parodontologiya*. 2021;26(4):284-288. (in Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2021-26-4-284-288>.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В последние годы в стоматологии возросло количество случаев медикаментозно-ассоциированных остеонекрозов челюстей. Это связано с приемом антиостеокластических препаратов, таких как: группы бисфосфонатов [1], моноклональных антител (деносу-маб) [2], рекомбинантных гибридных белков (Афлибер-цепт) [3]. Известно, что при возникновении медикаментозно-ассоциированного остеонекроза возникает ряд патологических изменений. Таким изменениям подвергаются и титры биомаркеров, отражающих характер метаболизма и регенерации костной ткани [4]. Они важны в диагностике и планировании лечения пациентов, в особенности при оперативных вмешательствах, ввиду риска возникновения остеонекроза.

**Цели и задачи.** По данным доступной литературы выявить биомаркеры нарушения костной ремоделиции и эндотелия, имеющие наибольшие значения для оптимизации ранней диагностики нарушения микроциркуляции у пациентов с челюстно-лицевыми патологиями.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор методов анализа нормальной регенерации кости с оценкой биомаркеров костной ткани и регулирующих факторов. Изучение режимов диагностики и выявление наиболее ценных и быстрых в нарушении кости и эндотелия сосудов.

Механизмы, регулирующие связь между остеокластами и остеобластами, имеют решающее значение для биологии костных клеток. Было показано, что остеобласты и остеокласты могут связываться друг с другом посредством прямого межклеточного контакта, цитокинов и взаимодействия внеклеточного матрикса [5]. Остеобласты могут влиять на образование, дифференцировку или апоптоз остеокластов через несколько путей, таких как пути OPG / RANKL / RANK, RANKL / LGR4 / RANK, Ephrin2 / ephB4 и Fas / FasL. Кроме того, цитокины, высвобождаемые из резорбированного костного матрикса, такие как TGF- $\beta$  и IGF-1, также влияют на активность остеобластов. Регулирование действия остеокластов происходит за счет следующих факторов: белок, родственный паратгормону PTHrP, 1,25-гидроксивитамин D<sub>3</sub>, тироксин, увеличивающие количество и активность остеокластов [6]. Гормон кальцитонин и эстрогены угнетают активность остеокластов (ингибируют активность RANKL, усиливают продукцию OPG). Кальцитотропные гормоны и цитокины (такие, как витамин D<sub>3</sub>, паратгормон, простагландин E2, IL-11) стимулируют остеокластогенез. Бактериаль-

ные ЛПС и некоторые противовоспалительные цитокины (ФНО-альфа, IL-1,3,6, простагландины макрофагов и остеобластов) усиливают остеокластогенез [7].

Остеоциты составляют 95% от общего числа типа клеток зрелой костной ткани. Образуется из остеобластов после того, как они оказываются со всех сторон окруженными обызвествленным костным матриксом [8]. Остеоциты определяют баланс Ca и P в организме, регулируют активность остеобластов и остеокластов, вырабатывают в небольшом количестве компоненты матрикса и сигнальных молекул (простагландин E2, остеопротегерин OPG, оксид азота NO, RANKL, склеростин и др.). Межклеточное вещество костной ткани (матрикс) состоит из минералов (гидроксипатитов), белков (протеогликаны, гликопротеины, липиды, кислоты, коллаген I типа у зрелой и III, IV, V, XI, XIII в участках регенерации).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Разрушение костной ткани складывается из двух механизмов: потери костной ткани и недостаточного восполнения. Разрушение костной ткани идет с образованием эрозийных (резорбционных) лакун Хаушипа. Резорбция кости включает: прикрепление к поверхности кости в участке резорбции; растворение минерального компонента костного матрикса вследствие закисления резорбционной лакуны до pH 4,5; разрушение органических компонентов лизосомальными ферментами; удаление продуктов разрушения из лакуны путем их утечки в светлые зоны («разгерметизация» зоны плотного прикрепления остеокласта к костному матриксу). В кости потеря белкового матрикса и увеличение резорбции кости приводят к остеопорозу и могут привести к патологическим переломам и снижению роста трабекул. Увеличение RANKL, вероятно, вызывает остеокласт-индуцированную резорбцию кости и разрушение кости и может помочь объяснить, почему у пациентов с остеомиелитом наблюдается значительная потеря костной массы. В 2003 году были опубликованы первые сообщения, описывающие остеонекроз челюсти у пациентов, получавших бисфосфонаты [9]. В последнем протоколе за 2014 год AAOMS изменил термин на остеонекроз челюсти, связанный с приемом лекарств (MRONJ) [10]. В последнее время встречается достаточное количество исследований, в которых указываются наиболее значимые для клиницистов биомаркеры костной регенерации (табл. 1).

TRAP экспрессируется остеокластами во время резорбции кости, а активность TRAP в сыворотке коррелирует с резорбтивной активностью при нарушениях мета-

Таблица 1. Сводная таблица исследуемых биомаркеров костной регенерации в ЧЛО  
Table 1. A summary table of the studied biomarkers of bone regeneration in the PMO

Исследуемый фактор The investigated factor	Маркеры Markers	Методы диагностики Diagnostic methods
<b>Костного синтеза</b> Bone synthesis	<b>Остеонектин, костный сиалопротеин, остеокальцин N-MID, остеопонтин, С-концевой пропептид проколлагена типа 1 (P1CP), N-концевой пропептид проколлагена типа 1 (P1NP)</b> Osteonectin, Bone Sialoprotein, Osteocalcin N-MID, Osteopontin, C-Terminal Type 1 Procollagen Propeptide (P1CP), N-Terminal Type 1 Procollagen Propeptide (P1NP)	<b>Метод иммуноферментного анализа (ELISA)</b> ELISA method
<b>Костной резорбции</b> Bone resorption	<b>N-терминальный телопептид, коллагена 1 типа (NTX), C-terminal teloprptide коллагена 1 типа (CTX), pyridinoline (PYD), гидроксипролин, костный сиалопротеин, тартрат-нечувствительная фосфатаза 5b, остеокальцин N-MID, 1,25-гидроксивитамин D<sub>3</sub></b> N-terminal telopeptide, collagen type 1 (NTX), C-terminal teloprptide type 1 collagen (CTX), pyridinoline (PYD), Hydroxyproline, Bone sialoprotein, Tartrate insensitive phosphatase 5b, Osteocalcin N-MID, 1,25-hydroxyvitamin D <sub>3</sub>	<b>Метод иммуноферментного анализа (ELISA)</b> ELISA method
<b>Регулирующие факторы костеобразования</b> Regulating factors of bone formation	<b>RANK/RANKL/OPG, TGF b, простагландин E2, остеопротегерин OPG, RANKL</b> RANK / RANKL / OPG, TGF b, Prostaglandin E2, Osteoprotegerin OPG, RANKL	<b>Метод иммуноферментного анализа (ELISA)</b> ELISA method
	<b>Окись азота NO</b> Nitric oxide NO	<b>Колориметрическое измерение концентрации нитрит-иона с помощью реактива Грисса</b> Colorimetric measurement of nitrite ion concentration using Griss reagent
<b>Эндотелиальной дисфункции</b> Endothelial dysfunction	<b>Ингибитор тканевого роста (TFPI), эндотелин-1, белок адгезии сосудистых стенок-1 (SVCAM), ингибитор активатора плазминогена-1 (Pai-1), тканевой активатор плазминогена (t-PA), фактор Виллебранда (vWF), простагландины</b> Tissue growth inhibitor (TFPI), Endothelin-1, Vascular wall adhesion protein-1 (SVCAM), Plasminogen activator inhibitor-1 (Pai-1), Tissue plasminogen activator (t-PA), von Willebrand factor (vWF), prostaglandins	<b>Метод иммуноферментного анализа (ELISA)</b> ELISA method
	<b>Миелопероксидаза</b> Myeloperoxidase	<b>Цитохимическое исследование, модифицированный метод Шафран М. Г. и соавторов</b> Cytochemical study, modified method Shafran M.G. et al.

болизма кости. TRAP 5b используется в качестве эталона активности и количества остеокластов и может быть специфически обнаружена в сыворотке с помощью иммунологических анализов.

В исследовании при бисфосфонат-индуцированном остеонекрозе окрашивание TRAP показало, что количество TRAP-положительных (активированных) остеокластов уменьшалось при обработке ZOL (количество TRAP-положительных клеток: контрольная группа,  $5,5 \pm 1,4$ ; группа ZOL,  $3,0 \pm 2,1$ ). Существенных различий между группами не было. До иммуногистохимии эндогенная пероксидазная активность ингибировалась секциями, инкубированными в перекиси водорода. Срезы были подвергнуты поиску антигена с цитрат-фосфатным буфером (pH 6,0). Для оценки клеточного ответа во время ремоделирования кости использовали первичные антитела против OPG, RANKL и TRAP, поликлональных антител,

продуцируемых у коз (Santa Cruz Biotechnology, Даллас, Техас, США). TRAP 5b может быть специфически обнаружен в сыворотке с помощью иммуногистохимического анализа (далее – ИГХ), уже на седьмые сутки после первого введения деносуаба крысам. Это указывает на то, что деносуаб подавляет образование зрелых остеокластов in vivo. В связи с тем что деносуаб вызывает остеонекроз без цитотоксического эффекта как такового, можно предположить, что некроз возникает вследствие структурных изменений, например нерезорбируемой поверхностью костей или отсутствию прорастанию сосудов. Методика гистохимической оценки описана в экспериментальной модели остеонекроза челюстей крыс на фоне приема деносуаба авторами Williams et al (2014) – верхняя челюсть и бедренная кость были выделены у крыс, фиксированы в 4% параформальдегиде, с буферным раствором pH 7.4, при 4 градусах в течение

суток, зафиксированных в 70% этиловом спирте. Далее проводилось микрокомпьютерное томографическое сканирование, после чего полученные ткани декальцинировались в 5% ЭДТА и 4% сахарозы в буфере pH 7.4.

Костно-специфическая щелочная фосфатаза (BALP) при нормальной функции печени у взрослых вырабатывается из кости в сыворотке крови. Для иммуноферментного анализа BALP предел обнаружения составляет 0,7 ед/л, а средние значения –  $24,9 \pm 7,0$  ед/л и  $19,7 \pm 5,6$  ед/л для мужчин и женщин в пременопаузе, соответственно. Таким образом, BALP может являться маркером выбора при ранней диагностике нарушения метаболизма кости.

Сывороточный остеокальцин считается специфическим биомаркером функции остеобластов для оценки скорости образования костной ткани при остеопорозе. Повышение интактного остеокальцина в сыворотке крови отражает синтез новых остеобластов. После попадания в кровоток из внеклеточной жидкости остеокальцин подвергается быстрой протеолитической деградации на полипептидные фрагменты: аминокислоты 1–19 (N-концевой), 20–43 (MID), 1–43 (N-MID), 44–49 (C-концевой), 20–49 (MID-C).

Сшитый карбокси-конец телопептид коллагена типа 1 (CTX-1, C-концевой телопептид, CrossLaps) является продуктом распада коллагена 1 типа. Различают  $\alpha$ - (молодой возраст) и  $\beta$ -изомеры (взрослые) CrossLaps. При костном метастазировании наблюдается более чем 20-кратное увеличение концентрации CrossLaps в сыворотке крови, его уровень увеличивается после менопаузы и приходит к норме через год после лекарственной терапии бифосфонатами. В ситуациях с повышенным remodelированием кости коллаген I типа разрушается остеокластами, которые выделяют молекулы CrossLaps. В исследовании Marx RE et al было выявлено, что риск развития осложнений после хирургических вмешательств в полости рта, в том числе и развития остеонекроза, коррелирует с количеством CrossLaps в сыворотке крови.

Рецепторный активатор лиганда NF- $\kappa$ B (RANKL) в сыворотке крови у человека по исследованиям показывает наличие метаболических заболеваний костей. Существует ряд исследований, в которых указываются биохимические маркеры при диагностике тромбоза и эндотелиальной дисфункции. vWF играет центральную роль в первичном гемостазе, где он опосредует адгезию тромбоцитов к поврежденному сосудистому субэндотелию и затем агрегацию тромбоцитов. Экспериментальные данные указывают на фактор Виллебранда, как на ингибитор ангиогенеза, зависящего от сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), реализующего свое действие через внутриклеточные и внеклеточные

механизмы с участием avb3 и ангиопоэтина-2, которые служат лигандами для фактора Виллебранда. Ингибитор пути тканевого фактора (TFPI) может влиять на ангиогенез независимо от TF через последовательности в его карбоксильном конце (C-TFPI), блокируя активацию рецептора 2 VEGF и ослабляя миграционную способность эндотелиальных клеток. Повышенные уровни TFPI в плазме при воспалительных состояниях могут привести к эндотелиальной дисфункции. Синдекан-1 является протеогликаном гепарансульфата клеточной поверхности, который регулирует воспалительный ответ, пролиферацию гладкомышечных клеток (SMC) при повреждении сосудов и прогностически необходим при определении динамики воспалительной реакции в организме.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходный уровень этих маркеров позволяет оценить общее состояние обменных процессов в костной ткани, а также обосновать возможность отмены препаратов, вызвавших некротические изменения в челюстях. Известно, что медикаментозно-ассоциированные некрозы челюстей возникают на фоне приема препаратов (аминобисфосфонаты, моноклональные антитела, наркотические фосфат-содержащие вещества) после нанесения травмы, такой как операция удаления зуба. Так, например, выполнение вышеперечисленных маркеров у больных с лекарственными остеонекрозами нижней челюсти в отдаленные сроки наблюдения (шесть месяцев и более) необходимо для контроля резорбции. При остеопорозе активность костно-специфической щелочной фосфатазы  $66,4 \pm 8,7$  Ед/л были обнаружены у женщин старше 59 лет. Средний уровень остеокальцина выявил значительную разницу между постменопаузальным остеопорозом ( $16,16 \pm 4,50$  нг/мл) и неостеопорозом ( $11,26 \pm 3,07$  нг/мл) у женщин. Отсутствие в сыворотке крови фактора Виллебранда показывает выраженные ангиогенные процессы: в моделях *in vitro* было продемонстрировано значимое повышение пролиферации эндотелиальных клеток при отсутствии фактора Виллебранда. У больных с остеонекрозом наблюдается снижение VEGF. Исследование маркеров перерождения костной ткани и сосудистых маркеров позволяет более ясно понять принципы возникновения остеонекроза и, следовательно, более четко прогнозировать, выделить потенциальные маркеры воспалительной реакции и дегенерации кости, а также грамотно подбирать тактику лечения данных пациентов, вид оперативного вмешательства: консервативное, оперативное (частичная резекция, полная резекция челюстей), паллиативное, пре- и постмедикаментозную подготовку организма к вмешательству.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Marx RE, et al. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2007. 65(12):2397-410 doi: 10.1016/j.joms.2007.08.003
- Sales Lima MV1 de, et al. Denosumab Related Osteonecrosis of Jaw: a Case Report. *Journal of Oral and Maxillofacial Research*. 2018;Dec;30;9(4):e5. doi: 10.5037/jomr.2018.9405
- Mawardi H, et al. Osteonecrosis of the jaw associated with ziv-aflibercept. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2016 Dec;7(6):E81-E87. doi: 10.21037/jgo.2016.05.07

- Harold N Rosen. Use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2008;46(10):1345-57. doi: 10.1515/CCLM.2008.310
- Del Fattore, Andrea, Anna Teti, and Nadia Rucci. Osteoclast receptors and signaling. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2008;473(2):147-60. doi: 10.1016/j.abb.2008.01.011
- Chen X, et al. Osteoblast–osteoclast interactions. *Connective tissue research*. 2018;59(2):99-107. doi: 10.1080/03008207.2017.1290085
- Kathryn L, ed. Pathophysiology: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children. 8 edition. 2019. Available from:

[https://vk.com/doc313186384\\_520259268?hash=08f64af1b82bfc6a95&dl=c27e5d0e4f93077aa1](https://vk.com/doc313186384_520259268?hash=08f64af1b82bfc6a95&dl=c27e5d0e4f93077aa1)

8. Brad W.Neville, et al. Periodontal Pathology, in Color Atlas of Oral and Maxillofacial Diseases. 2019;93-107.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-55225-7.00004-X>

9. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2003;61(9):1115-7.

doi: 10.1016/S0278-2391(03)00720-1

10. Ruggiero SL et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medica-

tion-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2014;Oct;72(10):1938-56.

doi: 10.1016/j.joms.2014.08.017

#### Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/

#### Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 30.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 18.10.2021

Принята к публикации / Accepted 23.10.2021

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

#### Автор, ответственный за связь с редакцией:

**Косач Герман Александрович**, аспирант кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Для переписки: [german1kosach@gmail.com](mailto:german1kosach@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1135-4678>

**Кутукова Светлана Игоревна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Для переписки: [dr.s.kutukova@gmail.com](mailto:dr.s.kutukova@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>

**Власов Тимур Дмитриевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Для переписки: [tvlasov@yandex.ru](mailto:tvlasov@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6951-7599>

**Яременко Андрей Ильич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии хирургической и ЧЛХ, президент Стоматологической ассоциации Санкт-Петербурга, вице-президент Стоматологической ассоциации России, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Для переписки: [ayaremenko@me.com](mailto:ayaremenko@me.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7700-7724>

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

#### Corresponding author:

**German A. Kosach**, DMD, PhD student, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, First Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

For correspondence: [german1kosach@gmail.com](mailto:german1kosach@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1135-4678>

**Svetlana I. Kutukova**, DMD, PhD, Associate Professor, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, First Pavlov Saint Petersburg State Medical University; City Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg, Russian Federation

For correspondence: [dr.s.kutukova@gmail.com](mailto:dr.s.kutukova@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>

**Timur D. Vlasov**, DMD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathophysiology with the Course of Clinical Pathophysiology, First Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

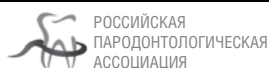
For correspondence: [tvlasov@yandex.ru](mailto:tvlasov@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6951-7599>

**Andrei I. Yaremenko**, DMD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, First Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

For correspondence: [ayaremenko@me.com](mailto:ayaremenko@me.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7700-7724>



ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСКОЙ ГРУППЫ РПА

## Журнал «Стоматология детского возраста и профилактика»

Стоимость подписки в печатном виде на 2021 год по России – 2700 рублей

**Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 64229**

Стоимость подписки в электронном виде на 2021 год – 2500 рублей

**www.detstom.ru**