

АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ ДАННЫХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В СТОМАТОЛОГИИ. ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Т.И. Сашкина¹, И.В. Салдусова^{2*}, О.В. Зайченко², Д.К. Фасхутдинов³, Д.Э. Звайгзне¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

³ Российский университет медицины, Москва

ASSESSMENT OF DATA ON THE CURRENT APPLICATION OF HYALURONIC ACID IN DENTISTRY. POSSIBLE COMPLICATIONS

T.I. Sashkina¹, I.V. Saldusova^{2*}, O.V. Zaichenko², D.K. Faskhutdinov³, D.E. Zvaigzne¹

¹ Pirogov State Medical University, Moscow, Russia

² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

³ Russian University of Medicine, Moscow, Russia

* E-mail: izya-08@mail.ru

Аннотация

В последнее время в стоматологии, как и в косметологии, специалисты достаточно широко применяют препараты, действующим веществом которых является гиалуроновая кислота (ГК). Стоматологи отмечают противовоспалительное и антибактериальное действие, ускоряющее регенерацию тканей при лечении гингивита, пародонтита, периимплантита, что позволяет рекомендовать ГК в качестве дополнения к стандартной терапии. Широкое применение гиалуроновых филлеров обусловлено важнейшими биологическими особенностями ГК, в частности способностью увеличивать объем тканей, оптимизировать регенераторные процессы в тканях, стимулировать ангиогенез, миграцию, пролиферацию и дифференцировку тканей организма, а также регулировать водно-электролитный баланс.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, пародонтит, периимплантит.

Abstract

Recently, in dentistry as well as in cosmetology, specialists have begun to widely use preparations in which hyaluronic acid (HA) is an active ingredient. Dentists have noted HA anti-inflammatory, antibacterial and regenerative effects in the treatment of gingivitis, periodontitis, peri-implantitis. That is why, they recommend to use hyaluronic acid as a supplement to standard therapy. The widespread use of hyaluronic fillers is derived from HA important biological characteristics, namely, ability to increase volume of tissues, to optimize regenerative processes in tissues, to stimulate angiogenesis, migration, proliferation and differentiation of body tissues, as well as to normalize water-electrolyte balance.

Keywords: hyaluronic acid, periodontitis, peri-implantitis.

Ссылка для цитирования: Сашкина Т.И., Салдусова И.В., Зайченко О.В., Фасхутдинов Д.К., Звайгзне Д.Э. Анализ современных данных использования гиалуроновой кислоты в стоматологии. Возможные осложнения. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 4: 73–77.

Введение

Анализ литературных данных убедительно показывает, что применение препаратов, содержащих гиалуроновую кислоту (ГК), позволяет улучшить качество стоматологического лечения. Основываясь на данных литературы и клиническом опыте, клиницисты давно пришли к выводу, что при лечении заболеваний пародонта наряду с профессиональной гигиенической терапией использование химиотерапевтических средств обеспечивает успех в достижении более длительной ремиссии. Распространенными химиотерапевтическими средствами являются противомикробные, иммуностропные и противовоспалительные препараты [1].

Начиная с 50–60-х гг. XX века клиницисты стали использовать ГК в качестве дополнения к местным химиотерапевтическим средствам и продемонстрировали несколько положительных терапевтических свойств. Заживление пародонтальной раны включает в себя ряд биологических

событий: вслед за повреждением происходит образование грануляционной ткани, образование эпителия и ремоделирование тканей. Известно, что существуют клетки – индукторы и эффекторы, которые удаляют поврежденную ткань и микробные клетки, а затем участвуют в образовании и созревании нового внеклеточного матрикса, что увеличивает устойчивость ткани к функциональному стрессу. По данным литературы, ГК обладает свойствами, благодаря которым она оптимизирует процессы пролиферации и регенерации [2].

По мнению ряда авторов, ГК играет важную роль в воспалении, поскольку она незаменима в образовании структурного каркаса ткани. При проведении корреляционного анализа выявлена наиболее значимая связь между уровнем ГК и развитием воспалительных процессов [3].

Есть предположение, что ГК участвует в процессах миграции, адгезии полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов

в очаге воспаления, что препятствует размножению пародонтопатогенных микроорганизмов в тканях пародонта. Роль ГК заключается в том, что она стабилизирует грануляционную ткань, предотвращая деградацию белков внеклеточного матрикса, благодаря созданию барьера между сериновыми протеазами, выделяемыми клетками – участниками воспалительного процесса и грануляционной тканью [4].

ГК способствует организации грануляции. Стадии пролиферации и регенерации всегда сопровождаются увеличением концентрации ГК в неминерализованных тканях. В минерализованных тканях, наоборот, увеличение минерализации сопровождается деградацией ГК гиалуронидазой [5].

Показано также, что низкомолекулярные фрагменты ГК участвуют в процессах ангиогенеза, а высокомолекулярные в этих процессах значения не имеют.

Сегодня инъекционные имплантаты (филлеры) на основе геля стабилизированной гиалуроновой кислоты успешно применяются в пластической хирургии и косметологии при наличии эстетических дефектов, связанных с дефицитом мягких тканей [6].

Все вышеперечисленные свойства ГК имеют решающее значение для обеспечения течения воспалительных и репаративных процессов в тканях челюстно-лицевой области, что и явилось мотивацией для написания данного обзора.

Цель исследования – проанализировать отечественную и зарубежную литературу по поводу использования ГК для ускорения процессов регенерации в комплексном лечении пародонтита, периимплантита и других воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области.

Свойства гиалуроновой кислоты

Важнейшим свойством ГК является ее гигроскопичность, позволяющая выполнять барьерную, регенераторную и противовоспалительную функции. В то же время ГК не обладает антигенными свойствами. Гигроскопичность ГК объясняется возникновением водородных связей между карбоксильными и N-ацетильными группами, благодаря чему ГК сохраняет конформационную жесткость и способность удерживать воду. Эта способность ГК чрезвычайно выражена – 1 г ГК удерживает до 6 л воды. Кроме того, ГК создает барьер, затрудняющий возможность микроорганизмов проникать в ткани, что крайне важно при лечении пародонтита. Это снижает бактериальную нагрузку на ткани после оперативного вмешательства, улучшая процессы репаративной регенерации, что необходимо после проведения открытого кюретажа. Повышенная концентрация средней и низкомолекулярной ГК наиболее эффективна в снижении бактериальной нагрузки. Это в большей степени справедливо в отношении пародонтопатогенных бактерий, таких как *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella oris* и *Staphylococcus aureus*, которые обычно обнаруживаются при поражениях десен и в пародонтальных ранах [7].

ГК не обладает чужеродностью и, следовательно, антигенностью, что позволяет ее использовать для разных медицинских целей при лечении артритов, заживлении костных дефектов, пародонтите. Известно противовоспалительное, противоотечное и антиоксидантное действие ГК. Предполагают, что противоотечное действие обусловлено тем, что ГК осмоактивна: вследствие удержания воды она снижает компрессионное воздействие на ткани и сосуды [8].

Препараты на основе ГК могут иметь низкую, среднюю и высокую молекулярную массу. Свойства полимеров ги-

луруновой кислоты зависят от содержания дисахаридных остатков: низкомолекулярные полимеры стимулируют регенерацию, обеспечивают ангиогенез, а высокомолекулярные, наоборот, его подавляют. Среднемолекулярные молекулы обеспечивают миграцию и пролиферацию клеток. В связи с этим в зависимости от поставленных задач используют препараты ГК с разной молекулярной массой [9].

Химическая структура гиалуроновой кислоты

ГК является полимером, в состав которого входят не только глюконовая кислота, но и дисахариды. Гидрофильность молекулы ГК определяется свойствами, подобными глюкозе. Известно, что глюкоза является осмоактивным веществом. Поскольку в ГК входит большое количество дисахаридов, которые обладают осмоактивным действием, их гидрофильный эффект многократно усиливается. Глюкоза накапливается в основном в плазме крови, и при увеличении ее концентрации ткани обезвоживаются. ГК находится в интерстиции, обеспечивая накопление воды в межклеточном пространстве. Мономером ГК является глюконовая кислота и N-ацетил-D-глюкозамин. Полимер, содержащий D-глюконовую кислоту и N-ацетил-D-глюкозамин, может иметь до 25 000 дисахаридных молекул, чем и объясняется его гидрофильность [10].

Гидрофобная часть находится внутри полимера, образуя сетчатую третичную структуру, которая придает устойчивость всей системе благодаря межмолекулярным водородным связям; в результате образуется молекулярная сеть ГК [11].

Гиалуроновая кислота в организме человека

ГК является основным компонентом соединительной ткани внеклеточного матрикса. В организме человека содержится примерно 15 г ГК, третья часть которой катаболизируется и вновь образуется ежедневно. Ее биологическая функция связана с многими анатомическими компартаментами. ГК является основной составляющей синовиальной жидкости, суставного хряща, поддерживает упругость кожных и слизистых покровов, в тканях пародонта ГК находится во всех анатомических составляющих, участвует в процессах клеточной адгезии, миграции и дифференцировки клеток соединительной ткани. ГК может связываться с рецепторами клеточной мембраны Toll-like receptor (TLR) на макрофагах и CD-44, являющемся интегральным клеточным гликопротеидом для ГК. В то же время CD-44 является лигандом для E- и L-селектинов с высокой аффинностью. ГК можно успешно использовать для депонирования и адресной доставки аскорбиновой кислоты, L-пролина, L-лизина гидрохлорида и глицина в ткани пародонта [11, 12].

Показано также, что ГК оказывает антиоксидантный эффект, регулируя транспорт ионов водорода, и снижает продукцию гистамина и простагландинов. В присутствии ГК процессы регенерации более оптимизированы, увеличивается синтез коллагена, проколлагена, нормализуется проницаемость сосудов. Регенерация нуждается в достаточном количестве «строительного материала» – пролина, лизина, глицина – аминокислот, входящих в состав многих белков. Они необходимы для поддержания состава межклеточного вещества и соединительной ткани [13].

Лизин – незаменимая аминокислота, которая не синтезируется в организме человека, но при этом входит в состав

важнейших белков, обеспечивающих регенераторные процессы и составляющих основу белков интерстициального пространства. Глицин необходим для синтеза коллагена, как и пролин. Именно поэтому эти кислоты так необходимы для обеспечения процессов регенерации тканей пародонта. В исследовании [14] авторы использовали ГК в комплексе с аминокислотами и аскорбилфосфатом для оптимизации процессов восстановления тканей пародонта разной степени тяжести. А. Ballini (2009) показал, что аутотрансплантация в сочетании с этерифицированным низкомолекулярным препаратом ГК способствует улучшению процессов регенерации и ускоренному остеогенезу [15].

Применение гиалуроновой кислоты в комплексном лечении пародонтита

А.И. Воронина (2016) показала, что использование препарата ГК приводит к стойкой ремиссии хронического пародонтита и компенсации функций пародонта. Лекарственное средство вводили в переходную складку и в область межзубных сосочков. Использование препарата привело к уменьшению выраженности признаков воспаления: утолщению маргинального края десны, уменьшению отечности и кровоточивости десен и снижению кровенаполнения, увлажнению и блеску десны. При этом возрос тургор, нормализовался сосудистый рисунок, десна стала более плотной, приостановилась ее рецессия, уменьшилась подвижность зубов. Осмотр через полгода показал, что рецессия десны уменьшилась на 0.5–1 мм. Авторы исследования считают, что данный метод лечения весьма перспективен. Инъекции почти безболезненны и достаточно легко переносятся пациентами. Процедура занимает 7–10 минут. Введение ГК целесообразно использовать в комплексном лечении пародонтита в качестве поддерживающей терапии [16].

А.Ю. Орехова (2019) приводит клинический случай использования ГК, где пациентам с диагнозом «пародонтит легкой степени тяжести» вводили стоматологический гель, содержащий высокомолекулярную 1% ГК (МВ ≈ 3.3 МДа). Гель вводили сразу после проведения профессиональной гигиены и еще раз через неделю в три анатомические зоны пародонта: подслизистую альвеолярного отростка по переходной складке на глубину 5 мм, в слизистую оболочку альвеолярного отростка на равном расстоянии от переходной складки и межзубного сосочка и в область десневого сосочка. Состояние сосудов пародонта исследовали с помощью ультразвуковой доплерографии. Клиническое обследование больного показало уменьшение отечности и кровенаполненности, уменьшение кровоточивости. Данные доплерографии свидетельствовали об увеличении скорости кровотока. Таким образом, клинически и с использованием методов лабораторных исследований доказано улучшение состояния тканей пародонта. Применение в комплексном лечении препарата, содержащего ГК, привело к снижению индекса воспаления и улучшению состояния микроциркуляции. Исследователи пришли к выводу, что препарат, содержащий ГК, оказывает противовоспалительное действие, улучшает состояние микроциркуляторного русла тканей пародонта и эффективен в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. Авторы предложили схему введения препарата и обосновали возможность применения стоматологического геля, содержащего ГК [17].

А. Писториус (2005) подтвердил эффективность применения геля ГК в терапии гингивита: дополнение стандартной терапии препаратом, содержащим ГК, интенсивно устраняет воспаление мягких тканей пародонта [18].

Исследование, в котором А. Йохансен (2009) изучал применение 0.8%-ного геля ГК в комплексном лечении хронического пародонтита, показало снижение кровоточивости при зондировании в сравнении с группой стандартного лечения [19].

В сравнительном исследовании Фавзи Эль-Сайеда (2012) [20] проведено хирургическое лечение с использованием 0.8%-ного геля ГК, в котором пациентам одной группы применяли лоскут Видмана в сочетании с гелем, а другой – вместо геля наносили плацебо. В результате отмечено, что уровень прикрепления был выше при использовании ГК, рецессия десны была меньше, но пародонтальный индекс достоверно не изменился.

Эффективность применения 0.2%-ного геля ГК в комплексном лечении пародонтита оценили Г. Гонтия и соавт. (2012). Авторы пришли к выводу, что поддесневые инъекции геля приводят к улучшению всех индексных показателей, используемых в пародонтологии, но при оценке воспалительного инфильтрирования были получены недостоверные результаты [21].

В некоторых работах, посвященных изучению бактерицидных свойств препаратов на основе ГК, показано, что ГК с молекулярным весом в 1300 кДа проявляет бактерицидное действие. ГК была обнаружена в сыворотке циркулирующей крови при гингивите, но она отсутствовала в плазме пациента с язвенно-некротическим гингивитом. Исследователи считают, что это связано с высокой концентрацией фермента гиалуронидазы у пациента с острым некротическим язвенным гингивитом [22].

0.2%-ный гель ГК, по данным авторов [7], эффективен при гингивите: отмечено уменьшение пероксидазной активности лизоцима на 7-, 14- и 21-й день после введения препарата. Авторы сделали вывод, что гель ГК улучшает состояние ткани пародонта при использовании в комплексном лечении наряду с профессиональной гигиеной.

Значительное улучшение ткани пародонта при пародонтите отметили авторы, применявшие комплексное лечение с применением этерифицированного геля ГК. Результаты оценивали с использованием индекса налета, десневого индекса и уровня прикрепления десны при зондировании. Исследователи сделали вывод, что использование комплексного лечения способствует усилению противовоспалительного эффекта [23].

Другие исследователи пришли к выводу, что поддесневое введение геля ГК в качестве дополнения к профессиональной терапии не приводило к увеличению объема положительного эффекта, полученного от обычного терапевтического лечения. Такое противоречие может быть объяснено проведением исследований с различным дизайном и использованием гелей с отличающимися составами [24].

Применение гиалуроновой кислоты в качестве индуктора регенерации костной ткани

ГК в совокупности с морфогенетическим белком и остеопонтином (белком, связывающимся с гидроксипатитом) активизирует хемотаксис и дифференцировку мезенхимальных и стромальных клеток, обеспечивающих остеогенез [25].

Остеопластический комплекс, состоящий из ГК, хондроитинсульфата и недеминерализованного коллагена, играет важнейшую роль в формировании внеклеточного матрикса на всех стадиях восстановления и заживления ткани.

Экспериментально продемонстрировано участие ГК в остеогенезе. Исследователи вводили в область костного дефекта коллаген и 1%-ный раствор ГК. В результате патологический участок затягивался быстрее, но при этом у некоторых животных регенерат состоял в основном из фиброзной ткани. В то же время использование сочетания низкомолекулярной ГК и аутотрансплантата позволяет сформировать исключительно костную ткань [26, 27].

Данные этих исследований подтвердили другие авторы, убедительно показав и подтвердив гистоморфологически, что применение комплекса ГК с костным материалом способствует ускорению остеогенеза.

Применение гиалуроновой кислоты в комплексном лечении периимплантитов

Имплантология приобрела невероятно широкое распространение в стоматологии, но иногда эта хирургическая процедура осложняется гноетечением и воспалением – периимплантитом. При этом возникают болезненность, отек, кровоточивость, что может привести к потере имплантата.

Считается, что этиологическими факторами периимплантита являются патогенные микроорганизмы, нарушающие микробиоценоз, и индивидуальные особенности пациентов. Поскольку ГК обладает антимикробным действием и стимулирует процесс регенерации, применение ГК в имплантологии стало целью исследований А.А. Сейраняна (2016). Автор решил использовать ГК в сочетании с лазерной терапией и убедился в перспективности такого лечения периимплантитов.

В научной литературе имеются данные, которые позволяют обосновать применение ГК в операциях по аугментации альвеолярного отростка. Использование смеси, состоящей из гранулята трансплантируемой костной ткани и геля ГК, привело к положительному результату: трансплантат более пропорционально распределялся и образование костной ткани происходило быстрее. Применение ГК также способствовало более успешной аугментации альвеолярного отростка [28].

В других исследованиях анализировали результаты применения ГК и хлоргексидина при установке имплантатов. Оказалось, что с применением ГК при установке имплантатов на нижней челюсти при полной адентии ткани периимплантного комплекса были лучше защищены, чем с применением хлоргексидина, – такие выводы были сделаны на основании определения индекса кровоточивости [29].

В работе [30] смешивали гель ГК в пропорции 1 : 3 с костным трансплантатом, а затем помещали в образовавшийся костный карман и накладывали коллагеновую мембрану, в результате чего улучшалась фиксация костнопластического материала в периимплантационном кармане и уменьшалась частота возможных осложнений.

Приведенные данные позволяют рекомендовать использование лекарственных средств на основе ГК в качестве профилактических препаратов мукозита и периимплантита, а также с целью предупреждения атрофии кости после удаления зуба, гемисекции, ампутации корня, цистэктомии и аугментации альвеолярного отростка.

Заключение

На основании анализа представленных исследований убедительно показано, что гиалуроновая кислота играет важную роль в процессе заживления ран в тканях пародонта. Препараты ГК можно использовать при пародонтитах,

при консервативном и хирургическом лечении, для купирования воспаления, возникшего в результате установки имплантатов, для адресной доставки лекарственных средств и оптимизации процессов регенерации.

Вследствие множества функций, благоприятных для оптимального течения репаративных процессов, разработаны фармакологические препараты ГК для лечения различных воспалительных состояний. Полученные результаты предполагают дальнейшие исследования для уточнения таких данных, как время нанесения, количество нанесения, формы препаратов и концентрации, с целью дальнейшей стандартизации терапевтических эффектов ГК.

Литература

1. Орехова Л.Ю. и др. Применение гиалуроновой кислоты в комплексном лечении заболеваний пародонта // Пародонтология. – 2018. – Т. 24. – № 3. – С. 25–31. [Orekhova L.Yu. et al. The use of hyaluronic acid in the complex treatment of periodontal diseases // Periodontology. – 2018. – V. 24. – No. 3. – P. 25–31. In Russian].
2. Casale M. et al. Hyaluronic acid: perspectives in dentistry. a systematic review // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2016. – V. 29. – No. 4. – P. 572–582. DOI: 10.1177/0394632016652906.
3. Федотов В.Д. Гиалуроновая кислота как предиктор обострений хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии // Пульмонология. – 2022. – Т. 32. – № 6. – С. 862–868. [V.D. Fedotov. Hyaluronic acid as a predictor of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease of occupational etiology // Pulmonology. – 2022. – V. 32. – No. 6. – P. 862–868. In Russian]. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-862-868.
4. Bertl K.I. et al. Hyaluronan in non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review // J. Clin. Periodontol. – 2015. – V. 42. – No. 3. – P. 236–246. DOI: 10.1111/jcpe.12371.
5. Prajapati V. et al. Hyaluronic acid as potential carrier in biomedical and drug delivery applications // Functional polysaccharides for biomedical applications. – 2019. – P. 213–265. DOI: 10.1016/B978-0-08-1025550.000078.
6. Груша Я.О. Экспериментальное исследование биодеградации филлеров на основе геля гиалуроновой кислоты в орбите // Вестник офтальмологии. – 2020. – № 2. – С. 13–19. [Grusha Ya.O. Experimental study of the biodegradation of fillers based on hyaluronic acid gel in orbit // Bulletin of Ophthalmology. – 2020. – No. 2. – P. 13–19. In Russian].
7. Сейранян А.А. Применение гиалуроновой кислоты в комплексном лечении периимплантитов // Вестник стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. – 2016. – № 3. – P. 36–42. [Seyranyan A.A. The use of hyaluronic acid in the complex treatment of periimplantitis // Bulletin of dentistry and maxillofacial surgery. – 2016. – No. 3. – P. 36–42. In Russian].
8. Петров И.Ю. Морфогистохимические исследования остеопластического материала на основе гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфата и недеминерализованного костного коллагена для восстановления костных дефектов в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – № 3. – С. 41–46. [Petrov I.Yu. Morphohistochemical studies

- of osteoplastic material based on hyaluronic acid, chondroitin sulfate and non-mineralized bone collagen for the restoration of bone defects in an experiment // *Bulletin of new medical technologies*. – 2018. – No. 3. – P. 41–46. In Russian].
9. Ijuin C. et al. Regulation of hyaluronan synthase gene expression in human periodontal ligament cells by tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1beta and interferon-gamma // *Arch. Oral Biol.* – 2001. – No. 46. – P. 767–72. DOI: 10.1016/s0003-9969(01)000322.
 10. Смотрина Т.В. Сорбционное взаимодействие с водой гидроксиапатита, гиалуроновой кислоты и β -казеина, индивидуальных компонентов синтетических биоминеральных композиций // *Высокомолекулярные соединения*. – 2019. – № 4. – С. 272–281. [Smotrina T.V. Sorption interaction with water of hydroxyapatite, hyaluronic acid and β -casein, individual components of synthetic biomineral compositions // *High-molecular compounds*. – 2019. – No. 4. – P. 272–281. In Russian].
 11. Бусарова Н. Гиалуроновая кислота и ее применение в стоматологии // *Цифровая стоматология*. – 2017. – С. 31–33. [Busarova N. Hyaluronic acid and its application in dentistry // *Digital dentistry*. – 2017. – P. 31–33. In Russian].
 12. Сойхер М.И. и др. Клинические аспекты использования гиалуроновой кислоты в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта // *Российский стоматологический журнал*. – 2016. – №3. – Т.20. – С. 146–150. [Soyher M.I. et al. Clinical aspects of the use of hyaluronic acid in the complex treatment of inflammatory periodontal diseases // *Russian Dental Journal*. – 2016. – No. 3. – V. 20. – P. 146–150. In Russian].
 13. Сойхер М.И. и др. Биосовместимая терапия в лечении воспалительных заболеваний пародонта // *Медицинский алфавит. Стоматология*. – 2016. – № 2. – Т. 1. – С. 19–22. [Soyher M.I. et al. Biocompatible therapy in the treatment of inflammatory periodontal diseases // *Medical Alphabet. Dentistry*. – 2016. – No. 2. – V. 1. – P. 19–22. In Russian].
 14. Тарасенко С.В. и др. Применение препарата Дентал Гиалрипайер-02 при хирургическом лечении пациентов с хроническим пародонтитом средней степени // *Медицинский алфавит. Стоматология*. – 2016. – № 2. – П. 24–31. [Tarasenko S.V. et al. The use of Dental Hyalripayer-02 in the surgical treatment of patients with moderate chronic periodontitis // *Medical Alphabet. Dentistry*. – 2016. – No. 2. – P. 24–31. In Russian].
 15. Ballini A. et al. Esterified hyaluronic acid and autologous bone in the surgical correction of the infra-bone defects // *Int. J. Med. Sci.* – 2009. – No. 6. – P. 65–71. DOI: 10.7150/ijms.6.65.
 16. Воронина А.И. Оптимизация этапов комплексного лечения пародонтита при помощи инъекционных методик с применением препарата на основе гиалуроновой кислоты // *Медицинский алфавит*. – 2016. – № 21. – Т. 3 – С. 12–19. [Voronina A.I. Optimization of the stages of complex treatment of periodontitis using injection techniques with the use of a preparation based on hyaluronic acid // *Medical alphabet*. – 2016. – No. 21. – V. 3. – P. 12–19. In Russian].
 17. Орехова Л.Ю. и др. Применение гиалуроновой кислоты в комплексном лечении заболеваний пародонта // *Цифровая стоматология*. – 2019. – № 1 (10). – С. 8–13. [Orekhova L.Yu. et al. The use of hyaluronic acid in the complex treatment of periodontal diseases // *Digital dentistry*. – 2019. – No. 1 (10). – P. 8–13. In Russian].
 18. Pistorius A. et al. The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy // *Quintessence Int.* – 2005. – No. 36. – P. 531–538.
 19. Johannsen A. et al. Local delivery of hyaluronan as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis // *J. Periodont.* – 2009. – No. 80. – P. 1493–1497.
 20. Fawzy El-Sayed K.M. et al. Local application of hyaluronan gel in conjunction with periodontal surgery: a randomized controlled trial // *Clin. Oral Investig.* – 2012. – No. 16. – P. 1229–1236.
 21. Gontiya G. et al. Effect of hyaluronan on periodontitis: a clinical and histological study // *J. Indian Soc. Periodontol.* – 2012. – No. 16. – P. 184–192. DOI: 10.4103/0972-124X.99260.
 22. Engström P.E. et al. The effect of hyaluronan on bone and soft tissue and immune response in wound healing // *J. Periodont.* – 2001. – No. 72. – P. 1192–1200. DOI: 10.1902/jop.2000.72.9.1192.
 23. Piloni A. et al. Evaluation of the efficacy of a hyaluronic acid-based biogel on periodontal clinical parameters. A randomized-controlled clinical pilot study // *Ann. Stomatol. (Roma)* – 2011. – No. 2. – P. 3–9.
 24. Park J.K. Guided bone regeneration by poly (lactic-co-glycolic acid) grafted hyaluronic acid bi-layer films for periodontal barrier applications // *Acta Biomater.* – 2009 – V. 5. – No. 9. – P. 3394–3403.
 25. Mendes R.M. et al. Sodium hyaluronate accelerates the healing process in tooth sockets of rats // *Arc. Oral Biol.* – 2008. – No. 53. – P. 1155–1162. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2008.07.001.
 26. De Brito Bezerra B. Association of hyaluronic acid with a collagen scaffold may improve bone healing in critical-size bone defects // *Clin. Oral Implants Res.* – 2012. – V. 23. – No. 8. – P. 938–942.
 27. Hammad H.M. Effects of topically applied agents on intra-oral wound healing in a rat model: a clinical and histomorphometric study // *Int. J. Dent. Hyg.* – 2011. – V. 9. – No. 1. – P. 9–16.
 28. Васенев Е.Е. и др. Использование препаратов на основе гиалуроновой кислоты в пародонтологии // *Инновационная наука*. – 2016. – № 2. – С. 99–101. [Vasenev E.E. et al. The use of preparations based on hyaluronic acid in periodontology // *Innovation Science*. – 2016. – No. 2. – P. 99–101. In Russian].
 29. De Araújo Nobre M. et al. Peri-implant maintenance of immediate function implants: a pilot study comparing hyaluronic acid and chlorhexidine // *Int. J. Dent. Hyg.* – 2007. – No. 5. – P. 87–94.
 30. Ушаков Р.В. Применение препаратов гиалуроновой кислоты Ревидент в хирургической стоматологии // *Медицинский алфавит*. – 2017. – Т. 24. – № 3. – С. 47–50. [Ushakov R.V. The use of hyaluronic acid Revident preparations in surgical dentistry // *Medical alphabet*. – 2017. – V. 24. – No. 3. – P. 47–50. In Russian].