

О.И. Ефимович,
к.м.н., доцент кафедры стоматологии

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Использование препаратов гиалуроновой кислоты в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. Обзор литературы

Резюме. В последнее время при комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта применяют препараты гиалуроновой кислоты, которая улучшает заживление ран путем индукции образования ранней грануляционной ткани, ингибирует воспаление, стимулирует процессы ангиогенеза в соединительной ткани. Лечение с помощью препаратов гиалуроновой кислоты заключается в виде нанесения геля или спрея на слизистую оболочку или же путем введения геля инъекционно в переходную складку полости рта. Также используют введение препаратов гиалуроновой кислоты интраоперационно, при хирургическом лечении тяжелых форм пародонтита. Применяют эти препараты при гингивитах, но чаще всего его включают в комплексное лечение при пародонтитах.

Ключевые слова: пародонтит, гингивит, препараты гиалуроновой кислоты

Summary. Recently, in the complex treatment of inflammatory periodontal diseases hyaluronic acid preparations are used, which improves wound healing by inducing early granulation tissue formation, inhibits inflammation, stimulate angiogenesis processes in the connective tissue. Treatment with formulations of hyaluronic acid are in the form of a gel or a spray application to the mucosa, or by introduction of gel injected into oral labial fold. Also used administering hyaluronic acid preparations intraoperatively, the surgical treatment of severe forms of periodontitis. Used these drugs for gingivitis, but most often it is included in the comprehensive treatment of periodontitis.

Key words: periodontitis, gingivitis, hyaluronic acid

Ткани пародонта представляют собой уникальную систему, в которой эпителиальные, неминерализованные, минерализованные и соединительные ткани работают как единое целое. Эта целостность необходима для обеспечения эффективного барьера против микробной инвазии и предотвращения разрушения основных тканей периодонтальной связки бактериальными токсинами и ферментами. При воспалительных процессах в результате хронического воспаления целостность тканей пародонта нарушается, что приводит к пагубным последствиям для внеклеточных матричных компонентов тканей, включая коллаген, протеогликаны и гликозаминогликаны.

Снятие зубных отложений и сглаживание поверхности корня являются основными этапами всех видов пародонтологического лечения и представляют собой механическую обработку зуба, что является краеугольным камнем лечения заболеваний пародонта. Однако увеличение глубины кармана и сложная анатомическая форма корней зубов ограничивают эффективность очищения поверхности корня, тем самым ставя под угрозу результаты лечения. В дополнение к более известным противомикробным препаратам и биоматериалам существует ряд веществ, которые не так часто используются в настоящее время, но в то же время имеют потенциал для улучшения результатов терапии заболеваний пародонта. К таким препаратам можно отнести препараты

на основе модифицированной гиалуроновой кислоты (ГК).

ГК представляет собой полисахарид, присутствующий в соединительной ткани позвоночных животных, полимер глюкоуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина и является членом семейства глюкозаминов с высокой молекулярной массой [19]. ГК является незаменимым компонентом интактной здоровой десны и тканей слизистой оболочки рта [11] и синтезируется высокомолекулярными ферментами гиалуронсинтетазы в тканях пародонта, десны, пародонтальной связки и альвеолярной кости [20]. ГК подвергается интенсивной деградации молекулами с более низкой молекулярной массой в тканях, которые подвергаются хроническому воспалению, например при пародонтите или гингивите, или в послеоперационном периоде после установки имплантов, или при операциях на гайморовой пазухе [6].

ГК обладает многими свойствами, благодаря которым становится потенциально идеальной молекулой для облегчения заживления ран путем индукции образования ранней грануляционной ткани, ингибирования воспаления, стимулирования эпителизации, а также ангиогенеза в соединительной ткани. Так, ГК выполняет многочисленные роли на начальных стадиях воспаления, таких как обеспечение посредством взаимодействия с фибриновым сгустком, который модулирует воспаление клеток-хозяев и клетки внеклеточного

матрикса в раневую область [9, 14]. ГК также индуцирует продуцирование ряда молекул полипептидов (провоспалительных цитокинов) фибробластами, кератиноцитами, цементобластами и остеобластами, которые способствуют воспалительному ответу и, следовательно, стимулируют синтез ГК эндотелиальной клеткой кровеносных сосудов [16]. В процессе миграции клеток — повышенный синтез ГК создает богатую гиалуроном грануляционную ткань, которая образует гидратированную матрицу, что облегчает миграцию клеток [24].

ГК также участвует в активации воспалительных клеток, таких как полиморфноядерные лейкоциты и макрофаги, включая их миграцию на место раны, прилипание на месте раны, фагоцитоз и разрушение вторгающихся микробных патогенов, что противодействует колонизации и распространению анаэробных патогенных бактерий в десневой бороздке и прилегающих пародонтальных тканях. При этом ГК может регулировать воспалительный ответ посредством продуцирования реакционноспособных видов кислорода, вызванных воспалительными клетками, что может способствовать стабилизации матрицы грануляционной ткани [17]. Кроме того, ГК может косвенно действовать в смягчении воспаления и стабилизации грануляционной ткани, предотвращая образование воспалительных клеточных ферментов (сериновых протеиназ), разрушающих белки внеклеточного матрикса [25]. Высокомолекулярная ГК фрагментируется под воздействием активных форм кислорода, включая супероксидный радикал и гидроксильные радикалы, которые появляются при заболеваниях пародонта, и эти радикалы участвуют в бактериальном фагоцитозе [38]. Частицы ГК с низкой молекулярной массой играют определенную роль в повреждении сигнальной ткани и мобилизации иммунных клеток, в то время как высокомолекулярная ГК подавляет иммунный ответ, предотвращающий чрезмерное обострение воспаления [26]. На фазе грануляции гиалуроновый синтез прекращается, и существующая ГК деполимеризуется ферментами-хозяевами (гиалуронидазами), что приводит к образованию молекул ГК с более низкой молекулярной массой и изменению состава грануляционной ткани. Было продемонстрировано, что низкомолекулярные гиалуроновые фрагменты, образованные после гиалуронидазной активности, способствуют образованию кровеносных сосудов (ангиогенез) внутри раны, хотя точный механизм действия неизвестен [27, 29].

Большое количество низкомолекулярной ГК находится в тканях десны у пациентов с начальной стадией пародонтита [40]. Возможно, это обусловлено действием бактериальных ферментов (гиалуронидазой) [37]. Также было показано, что рекомбинантная ГК высокой молекулярной плотности имела наибольший бактериостатический эффект в отношении штаммов *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella oris*, *Staphylococcus aureus* и *Propionibacterium acnes*, что может оказаться полезным для минимизации бактериального загрязнения хирургических ран при использовании в хирургии

направленной регенерации тканей [31]. ГК также имеет важные вязкоупругие свойства, которые снижают проникновение вирусов и бактерий в ткань [36].

Поэтому, основываясь на многофункциональных свойствах ГК для заживления ран и участие в процессах воспаления, можно предположить, что ГК имеет аналогичные свойства в заживлении минерализованных и неминерализованных тканей пародонта [11, 19].

В последние годы были разработаны препараты для местного применения, содержащие ГК в качестве адьювантного (вспомогательного) лечения при воспалительных заболеваниях пародонта. Лечение препаратами ГК заключается в виде нанесения геля или спрея на слизистую оболочку или же путем введения геля инъекционно в переходную складку полости рта. Также используют введение препаратов ГК интраоперационно, при хирургическом лечении тяжелых форм пародонтита. Применяют препараты ГК при гингивитах, но чаще всего его включают в комплексное лечение при пародонтитах.

Применение при гингивитах

Н. Jentsch и соавт. (2003) провели рандомизированное двойное слепое исследование 50 мужчин с гингивитом, вызванным наддесневыми и поддесневыми зубными отложениями. Гель, содержащий ГК или плацебо, использовали дважды в день в течение 3 недель после проведения профессиональной гигиены. Изучали клинические показатели (упрощенный индекс зубного налета на аппроксимальных поверхностях, гигиенический индекс Tureski, индекс кровоточивости десневых сосочков, а также ферменты десневой жидкости — пероксидазу, лизоцим), которые были определены в начале и через 4, 7, 14 и 21 день соответственно. В результате обнаружено улучшение всех клинических индексов в обеих группах. Наблюдалось снижение активности пероксидазы и лизоцима в группе, где применялись аппликации геля ГК, что свидетельствует о его благотворном влиянии на лечение гингивита, вызванного зубными отложениями [22].

А. Pistorius и соавт. (2005) показали, что местное применение спрея, содержащего ГК (5 раз в день в течение 1 недели), привело к сокращению кровоточивости десневой борозды, индексов кровоточивости десневых сосочков и снижению интенсивности выделения десневой жидкости [32]. Аналогично V.N. Sahayata и соавт. (2014) отмечали, что местное применение 0,2% геля ГК на воспаленной десне дважды в день в течение 4-недельного периода в сочетании с удалением наддесневых и поддесневых зубных отложений обеспечивает значительное улучшение индекса десны и индекса кровоточивости десневых сосочков по сравнению с плацебо. Микробиологическая картина при применении геля ГК статистически значимо не изменяется [35].

М.И. Сойхер и соавт. (2016) провели оценку эффективности курса лечения препаратом «Дентал Гиалрипайер 02» 15 пациентов с хроническим катаральным гингивитом (ХКГ) и хроническим генерализованным

пародонтитом (ХГП) при помощи объективного осмотра и исследования различных пародонтологических индексов до лечения и в ближайшие сроки после него и получили результаты, которые позволяют рекомендовать включение инъекций препарата в переходную складку полости рта в комплексное лечение пациентов с воспалительными и воспалительно-дегенеративными заболеваниями пародонта [4]. Л.Х. Болатова и соавт. (2007) выявили стойкий клинический эффект при лечении воспалительных заболеваний пародонта с применением препаратов группы «Гиалудент» и лазерной терапии. Было установлено, что через полгода после лечения у 95% пациентов с ХКГ и у 89 и 81,82% пациентов с ХГП легкой и средней степени соответственно клинические показатели значительно улучшаются [1].

Применение при пародонтитах

С.В. Тарасенко и соавт. (2016) проводили анализ эффективности хирургического лечения пациентов с хроническим пародонтитом (ХП) с применением препарата «Дентал Гиалрипайер 02». Пациентов (56 человек) с показаниями к проведению хирургического лечения поделили на 3 группы: в I применяли только хирургическое лечение, во II группе хирургическое лечение сочетали с аппликацией геля «Дентал Гиалрипайер 02» на раневую поверхность интраоперационно, а в III — проводили хирургическое лечение, наносили препарат и проводили обработку диодным лазером. Оценку результатов проводили клинически и радиологически, а также применяли иммуноферментный анализ десневой жидкости на различных сроках лечения. Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности препарата на основе ГК и протеиногенных аминокислот вместе с использованием диодного лазера при хирургическом лечении пародонтита [5].

А.И. Воронина (2016) описывает случаи эффективного клинического применения препарата на основе ГК с протеиногенными аминокислотами и аскорбилфосфатом («Дентал Гиалрипайер 02») в качестве восстановительного метода на этапах комплексного лечения и поддерживающей терапии при пародонтите [3].

Е.Е. Васнев и соавт. (2016) изучали эффективность применения препаратов на основе ГК для лечения пациентов с ХГП средней степени тяжести. Выявили большую клиническую эффективность использования препарата «Коллост» («БиоФармХолдинг», Россия) по сравнению с препаратом «Гиалуродент Гель» (НК «Омега-Дент», Россия). Препарат «Коллост» однократно вводили в основание десневых сосочков в области пародонтальных карманов, хотя отмечали побочные явления в виде посттравматического отека десны, который проходил на 3–5-й день [2].

F.L. Mesa и соавт. (2002) в своем исследовании продемонстрировали снижение воспалительного инфильтрата лимфоплазмозитов при пародонтите после использования геля ГК местно 2 раза в день в течение месяца. Через 30 дней после лечения была проведена биопсия десны для гистопатологического

и иммуногистологического исследования, чтобы определить экспрессию клеточного пролиферационного антигена Ki-67 и оценить воспалительный инфильтрат после применения геля, содержащего ГК. Было выявлено, что лечение гелем ГК вызывало значительное снижение индекса пролиферации эпителия десны и фибробластов [28].

А. Johannsen и соавт. (2009) выявили, что в результате применения 0,8% геля ГК двумя поддесневыми введениями в количестве 0,2 мл в начале комплексной терапии пародонтита и спустя 1 неделю приводит к значительному сокращению кровоточивости по сравнению с контрольной группой [23].

Аналогично Т. Polepalle и соавт. (2015) показали, что поддесневое применение 0,2 мл 0,8% геля ГК, введенного в десневую бороздку сразу после механического удаления наддесневых и поддесневых зубных отложений (Scaling and Root Planing — SRP), через 1 неделю привело к значительному снижению кровоточивости при зондировании, снижению глубины пародонтальных карманов, уровня потери клинического прикрепления, а также индекса зубного налета по сравнению с контрольной группой, где использовано только SRP. В то же время в контрольной и основной группах наблюдалось снижение колониеобразующих единиц бактерий [33].

G. Gontiya и соавт. (2012) и P. Rajan и соавт. (2014) показали, что при поддесневом применении 0,2% геля ГК (GengiGel) с SRP при ХП у пациентов значительно снижается индекс кровоточивости и воспаления по сравнению с контрольной группой, что подтверждается биопсией тканей десны [18, 34].

При исследовании у 26 пациентов с ХП 120 зубов с глубиной пародонтального кармана больше 5 мм было выявлено, что поддесневое введение 0,2% геля, содержащего ГК, вместе со снятием наддесневых и поддесневых зубных отложений обеспечило значительное улучшение индекса кровоточивости десны. Однако никаких дополнительных преимуществ в параметрах пародонта (глубина пародонтальных карманов и потеря десневого прикрепления) обнаружено не было. При гистологическом исследовании тканей, куда вводили ГК, выявили уменьшение воспалительного инфильтрата, но эти данные не были статистически значимыми [18].

A. Pilloni и соавт. (2011) исследовали пациентов с ХП легкой степени и неглубокими карманами в двух разных квадрантах (один квадрант с использованием геля ГК, а другой квадрант без использования геля). Гель, содержащий ГК, наносили местно после SRP путем массажа десны зубной щеткой с мягкой щетиной в течение 3 недель. Все клинические параметры десны — индекс кровоточивости при зондировании, глубина пародонтальных карманов, индекс гингивита, клинический уровень прикрепления — улучшились по сравнению с контрольным квадрантом, где проводилось только SRP [30].

S. Eick и соавт. (2013) оценили влияние совместного применения геля ГК с разной молекулярной массой.

Так, 0,8% гель ГК сразу же после SRP вводили во все пародонтальные карманы и, кроме того, 0,2% гель ГК пациенты накладывали в дальнейшем на десну в виде аппликаций 2 раза в день в течение следующих 14 дней. В обеих группах глубина пародонтальных карманов и уровень потери клинического прикрепления были значительно снижены. Кроме того, они определяли как эта методика влияет на клинические показатели при пародонтите, на поддесневые бактерии и локальный иммунный ответ при раннем заживлении ран после наддесневой и поддесневой обработки корней. В этом рандомизированном клиническом исследовании данные 34 пациентов с хроническим пародонтитом были оценены после SRP. В контрольной группе гиалуроновые гели с двумя молекулярными массами дополнительно применяли в течение первых 2 недель после SRP. Контрольную группу обрабатывали только SRP. Глубина зондирования (ГЗ) и уровень клинического прикрепления (УКП) регистрировались на исходном уровне и через 3 и 6 месяцев, а образцы микроскопических и биохимических анализов были взяты под зубной щеткой и в десневой бороздке. В результате в обеих группах ГЗ и УКП были достоверно значительно снижены. Изменения ГЗ и уменьшение количества карманов с $ГЗ \geq 5$ мм были значительно выше в контрольной группе после 3 и 6 месяцев. Спустя 6 месяцев после SRP количество *Treponema denticola* было значительно снижено в обеих группах, равно как и *Campylobacter rectus*, но только в контрольной группе. Количество же *Prevotella intermedia* и *Porphyromonas gingivalis* увеличилось в контрольной группе. Данное исследование позволило сделать вывод, что дополнительное применение гиалуроната может оказывать положительное влияние на снижение ГЗ и при этом препятствует реколонизации пародонтопатогенами [13].

A.S. Chauhan и соавт. (2013) провели клиническое исследование, в котором участвовало 60 пациентов, случайным образом разделенных на 3 группы. Пациентов в I группе лечили полной наддесневой и поддесневой обработкой, тогда как пациентов II и III групп лечили местно с помощью геля ГК и хлоргексидина соответственно, после процедуры SRP. Во всех 3 группах наблюдали значительное сокращение глубины пародонтальных карманов, и коэффициент усиления в уровне потери клинического прикрепления наблюдался между базовым уровнем и 3-месячным наблюдением. Однако через 3 месяца этих изменений было больше во II группе, чем в III, но разница была незначительной [10].

P.E. Engstrom и соавт. (2001) исследовали противовоспалительный эффект и влияние на костную регенерацию ГК при хирургическом и нехирургическом лечении пациентов с пародонтитом. В хирургической группе использовалась биоабсорбируемая мембрана как для контрольной, так и для испытываемой группы, а ГК помещали в пародонтальный карман того зуба, на корне которого использовали мембрану. В нехирургической группе проводили удаление наддесневых и поддесневых отложений и ГК вводили 3 раза с интервалом в 1 неделю

в испытываемые карманы. Моделирование высоты альвеолярной кости и костного заживления анализировали с использованием цифровых внутривидео рентгенограмм. Измерение высоты кости выполняли в оригинальных цифровых черно-белых рентгенограммах для получения количественных данных о костном увеличении или потере костной ткани. Образцы кости изучали с помощью рентгенограмм с цветовой кодировкой, используя специально разработанное программное обеспечение с последующими комбинациями рентгенограмм. Изучали иммуноглобулин десны, С-реактивный белок, простагландин E2 и гигиенические индексы для оценки противовоспалительного эффекта. Данные были получены на исходном уровне до лечения, через 2 недели и 1, 3, 6 и 12 месяцев после лечения. Через 12 месяцев при рентгенологическом контроле наблюдали разницу в высоте кости менее 1 мм между контрольной и исследуемой группой при хирургическом лечении. Статистически значимая разница не обнаружена. На рентгенограммах обеих нехирургических групп было обнаружено снижение высоты кости после удаления наддесневых и поддесневых зубных отложений, но в группе с применением геля ГК убыль костной ткани была меньше. Согласно цифровым рентгенограммам с цветовой кодировкой места проведения испытаний в хирургических и нехирургических группах показали аппроксимацию костных минералов. В этом исследовании не было выявлено влияния гиалуроната на иммунную систему при контакте с костными и мягкими тканями [15].

L. Bevilacqua и соавт. (2012) в своем исследовании показали улучшение клинических и биохимических показателей тканей пародонта после ультразвукового удаления наддесневых и поддесневых зубных отложений и обработкой пародонтальных карманов комбинированным составом аминокислот и гелем гиалуроната натрия по 0,5 мл [7].

V.L. Bogaerde (2009) во время проведения лоскутной операции вводил этерифицированную ГК в виде волокон в дефект костной ткани, полностью заполняя пространство, и через год выявил уменьшение глубины пародонтальных карманов и увеличение коэффициента уровня десневого прикрепления [8].

Y. Xu и соавт. (2004) исследовали поддесневое применение геля ГК в сочетании с SRP при лечении ХП. Было обследовано 20 пациентов с ХП, у которых определяли интенсивность выделения десневой жидкости с помощью стандартных полосок в начале лечения и после 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 12 недель, а также определяли глубину пародонтальных карманов в начале лечения и через 6 и 12 недель. Также были взяты микробиологические пробы из пародонтального кармана, чтобы определить присутствие *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis* и *Treponema denticola*. Всем пациентам было проведено стандартное пародонтологическое лечение (снятие наддесневых и поддесневых зубных отложений), кроме того, гель, содержащий ГК, вводили

субгингивально в пародонтальный карман каждую неделю в течение 6 недель. В результате исследования в обеих группах наблюдали улучшение всех клинических показателей ($p < 0,05$), но клинически не было обнаружено разницы между тестируемой и контрольной группами, также при исследовании микробного состава не обнаружено различий. Но индекс интенсивности выделения десневой жидкости уменьшался быстрее в тестируемой группе по сравнению с контрольной [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно предположить, что ГК может играть потенциальную роль в заживлении тканей пародонта в качестве вспомогательного лечения в составе комплексной терапии. ГК способствует ремиссии симптомов, не только в маргинальной десне, но и в более

глубоких пародонтальных тканях. Это позволяет использовать ГК в качестве адъювантной терапии при хронических воспалительных заболеваниях пародонта.

При применении препаратов на основе ГК важен способ введения. Так, местное инъекционное введение более эффективно из-за возможности доставлять высокие концентрации ГК к тканям пародонта и слизистой оболочке полости рта. Использование препаратов на основе ГК не исключает удаление наддесневых и поддесневых зубных отложений в качестве первичных терапевтических мероприятий, но может использоваться в составе комплексной терапии. Кроме того, необходимы дальнейшие исследования для определения эффективности препаратов ГК, которые могут привести к клинически значимому заживлению тканей при воспалительных заболеваниях пародонта.

ЛИТЕРАТУРА:

- 1. Болатова Л.Х., Рязанова Л.Д.** Эффективность применения препарата на основе гиалуроновой кислоты «Гиалудент гель № 4» при лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести. — Сб. науч. трудов «Актуальные проблемы стоматологии». — Ставрополь, 2007. — С. 69—72.
- 2. Васнев Е.Е., Алеханова И.Ф., Беличенко О.А.** Использование препаратов на основе гиалуроновой кислоты в пародонтологии. — *Инновационная наука*. — 2016; 2: 99—100.
- 3. Воронина А.И.** Оптимизация этапов комплексного лечения пародонтита при помощи инъекционных методов с применением препарата на основе гиалуроновой кислоты. — *Медицинский алфавит*. — 2016; 3: 12—9.
- 4. Сойхер М.И., Сойхер М.Г., Амхадова М.А. и др.** Биосовместимая терапия в лечении воспалительных заболеваний пародонта. — *Медицинский алфавит*. — 2016; 2: 19—23.
- 5. Тарасенко С.В., Кулага О.И., Вавилова Т.П.** Клинико-биохимические параллели при изучении эффективности применения препарата «Дентал Гиалрипайер 02» у пациентов с хроническим пародонтитом. — *Медицинский алфавит*. — 2016; 3: 5—10.
- 6. Bartold P.M., Page R.C.** The effect of chronic inflammation on gingival connective tissue proteoglycans and hyaluronic acid. — *J Oral Pathol*. — 1986; 15 (7): 367—74.
- 7. Bevilacqua L., Eriani J., Serroni I., Liani G., Borelli V., Castronovo G., Di Lenarda R.** Effectiveness of adjunctive subgingival administration of amino acids and sodium hyaluronate gel on clinical and immunological parameters in the treatment of chronic periodontitis. — *Ann Stomatol (Roma)*. — 2012; 3 (2): 75—81.
- 8. Bogaerde V.L.** Treatment of infrabony periodontal defects with esterified hyaluronic acid: clinical report of 19 consecutive lesions. — *Int J Periodontics Restorative Dent*. — 2009; 29 (3): 315—23.
- 9. Brecht M., Mayer U., Schlosser E., Prehm P.** Increased hyaluronate synthesis is required for fibroblast detachment and mitosis. — *Biochem J*. — 1986; 239 (2): 445—50.
- 10. Chauhan A.S., Bains V.K., Gupta V., Singh G.P., Patil S.S.** Comparative analysis of hyaluronan gel and xanthan-based chlorhexidine gel, as adjunct to scaling and root planing with scaling and root planing alone in the treatment of chronic periodontitis: A preliminary study. — *Contemp Clin Dent*. — 2013; 4 (1): 54—61. doi: 10.4103/0976-237X.111619.
- 11. Chen W.Y., Abatangelo G.** Functions of hyaluronan in wound repair. — *Wound Repair Regen*. — 1999; 7 (2): 79—89.
- 12. Dahiya P., Kamal R.** Hyaluronic acid: a boon in periodontal therapy. — *N Am J Med Sci*. — 2013; 5 (5): 309—15. doi: 10.4103/1947-2714.112473.
- 13. Eick S., Renatus A., Heinicke M., Pfister W., Stratul S.I., Jentsch H.** Hyaluronic acid as an adjunct after scaling and root planing: a prospective randomized clinical trial. — *J Periodontol*. — 2013; 84 (7): 941—9. doi: 10.1902/jop.2012.120269.
- 14. Ellis I.R., Schor S.L.** Differential effects of TGF- β 1 on hyaluronan synthesis by fetal and adult skin fibroblasts: implications for cell migration and wound healing. — *Exp Cell Res*. — 1996; 228 (1): 326—33.
- 15. Engström P.E., Shi X.Q., Tronje G., Larsson A., Welanders U., Frithiof L., Engstrom G.N.** The effect of hyaluronan on bone and soft tissue and immune response in wound healing. — *J Periodontol*. — 2001; 72 (9): 1192—200.
- 16. Fries E., Blom A.M.** The structure and function of inter- α -inhibitor and related proteins. — In: Laurent T.C. The chemistry, biology and medical applications of hyaluronan and its derivatives. — London: Portland Press, 1998. — P. 149—154.
- 17. Fukuda K., Takayama M., Ueno M., Oh M., Asada S., Kumano F., Tanaka S.** Hyaluronic acid inhibits interleukin-1-induced superoxide anion in bovine chondrocytes. — *Inflamm Res*. — 1997; 46 (3): 114—7.
- 18. Gontiya G., Galgali S.R.** Effect of hyaluronan on periodontitis: A clinical and histological study. — *J Indian Soc Periodontol*. — 2012; 16 (2): 184—92. doi:10.4103/0972-124X.99260.
- 19. Häkkinen L., Uitto V.J., Larjava H.** Cell biology of gingival wound healing. — *Periodontol 2000*. — 2000; 24: 127—52.

20. **Ialenti A., Di Rosa M.** Hyaluronic acid modulates acute and chronic inflammation. — *Agents Actions*. — 1994; 43 (1—2): 44—7.
21. **Ijuin C., Ohno S., Tanimoto K., Honda K., Tanne K.** Regulation of hyaluronan synthase gene expression in human periodontal ligament cells by tumour necrosis factor- α , interleukin-1 β and interferon- γ . — *Arch Oral Biol*. — 2001; 46 (8): 767—72.
22. **Jentsch H., Pomowski R., Kundt G., Göcke R.** Treatment of gingivitis with hyaluronan. — *J Clin Periodontol*. — 2003; 30 (2): 159—64.
23. **Johannsen A., Tellefsen M., Wikesjö U., Johannsen G.** Local delivery of hyaluronan as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. — *J Periodontol*. — 2009; 80 (9): 1493—7. doi: 10.1902/jop.2009.090128.
24. **Kaya G., Rodriguez I., Jorcano J.L., Vassalli P., Stamenkovic I.** Selective suppression of CD44 in keratinocytes of mice bearing an antisense CD44 transgene driven by a tissue-specific promoter disrupts hyaluronate metabolism in the skin and impairs keratinocyte proliferation. — *Genes Dev*. — 1997; 11 (8): 996—1007.
25. **Kobayashi H., Terao T.** Hyaluronic acid-specific regulation of cytokines by human uterine fibroblasts. — *Am J Physiol*. — 1997; 273 (4 Pt 1): C1151—9.
26. **Manzanares D., Monzon M.E., Savani R.C., Salathe M.** Apical oxidative hyaluronan degradation stimulates airway ciliary beating via RHAMM and RON. — *Am J Respir Cell Mol Biol*. — 2007; 37 (2): 160—8.
27. **McKee C.M., Penno M.B., Cowman M., Burdick M.D., Strieter R.M., Bao C., Noble P.W.** Hyaluronan (HA) fragments induce chemokine gene expression in alveolar macrophages. The role of HA size and CD44. — *J Clin Invest*. — 1996; 98 (10): 2403—13.
28. **Mesa F.L., Aneiros J., Cabrera A., Bravo M., Caballero T., Revelles F., del Moral R.G., O'Valle F.** Antiproliferative effect of topic hyaluronic acid gel. Study in gingival biopsies of patients with periodontal disease. — *Histol Histopathol*. — 2002; 17 (3): 747—53. doi: 10.14670/HH-17.747.
29. **Noble P.W., McKee C.M., Horton M.R.** Induction of inflammatory gene expression by low-molecular-weight hyaluronan fragments in macrophages. — In: Laurent T.C. (ed.). *The chemistry, biology and medical applications of hyaluronan and its derivatives*. — London: Portland Press, 1998. — P. 219—225.
30. **Pilloni A., Annibali S., Dominici F., Di Paolo C., Papa M., Cassini M.A., Polimeni A.** Evaluation of the efficacy of an hyaluronic acid-based biogel on periodontal clinical parameters. A randomized-controlled clinical pilot study. — *Ann Stomatol (Roma)*. — 2011; 2 (3—4): 3—9.
31. **Pirnazar P., Wolinsky L., Nachnani S., Haake S., Piloni A., Bernard G.W.** Bacteriostatic effects of hyaluronic acid. — *J Periodontol*. — 1999; 70 (4): 370—4.
32. **Pistorius A., Martin M., Willershausen B., Rockmann P.** The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy. — *Quintessence Int*. — 2005; 36 (7—8): 531—8.
33. **Polepalle T., Srinivas M., Swamy N., Aluru S., Chakrapani S., Chowdary B.A.** Local delivery of hyaluronan 0.8% as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A clinical and microbiological study. — *J Indian Soc Periodontol*. — 2015; 19 (1): 37—42. doi: 10.4103/0972-124X.145807.
34. **Rajan P., Baramappa R., Rao N.M., Pavaluri A.K., P I., Rahaman S.M.** Hyaluronic Acid as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis. A randomized clinical trail. — *J Clin Diagn Res*. — 2014; 8 (12): ZC11—4. doi: 10.7860/JCDR/2014/8848.5237.
35. **Sahayata V.N., Bhavsar N.V., Brahmhatt N.A.** An evaluation of 0.2% hyaluronic acid gel (Gengigel) in the treatment of gingivitis: a clinical & microbiological study. — *Oral Health Dent Manag*. — 2014; 13 (3): 779—85.
36. **Sutherland I.W.** Novel and established applications of microbial polysaccharides. — *Trends Biotechnol*. — 1998; 16 (1): 41—6.
37. **Tipler L.S., Embery G.** Glycosaminoglycan-depolymerizing enzymes produced by anaerobic bacteria isolated from the human mouth. — *Arch Oral Biol*. — 1985; 30 (5): 391—6.
38. **Waddington R.J., Moseley R., Embery G.** Reactive oxygen species: A potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. — *Oral Dis*. — 2000; 6 (3): 138—51.
39. **Xu Y., Höfling K., Fimmers R., Frentzen M., Jervøe-Storm P.M.** Clinical and microbiological effects of topical subgingival application of hyaluronic acid gel adjunctive to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. — *J Periodontol*. — 2004; 75 (8): 1114—8.
40. **Yamalik N., Kilinc K., Caglayan F.** Molecular size distribution analysis of human gingival proteoglycans and glycosaminoglycans in specific periodontal diseases. — *J Clin Periodontol*. — 1998; 25 (2): 145—52.