

## REFERENCES

1. Efimov Yu. V., Mukhaev Kh. Kh., Stomatov A. V. i dr. The innovative techniques at the surgical treatment of chronic periodontitis. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2010;11:55-58.
2. Anitua E., Andia I., Ardanza B. et al. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb. Haemost.* 2004;91:4-15.
3. Prosiannikova N. V., Lipova E. V., Pokrovskiy K. A. Prosiannikova N.V. The effectiveness of treatment of long-nonhealing wounds and sores of skin with the applicative and injective introduction of autologous, rich in thrombocytes plasma. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik*. 2014; 3:81-84.
4. El-Sharkawy H., Kantarci A., Deady J. et al. Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. *J. Periodontol.* 2007;78:661-669.
5. Anusaksathien O., Jin Q., Zhao M. et al. Effect of sustained gene delivery of platelet-derived growth factor or its antagonist (PDGF-1308) on tissue engineered cementum. *J. Periodontol.* 2004;75:429-440.
6. Nikulina O. M. Primenenie obogashchennoy trombocitami plazmy, s osteoplasticheskim materialom, v kompleksnom lechenii parodontita (eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie) [The use of the enriched with thrombocytes plasma with osteoplastic material in the complex treatment of periodontitis (the experimental-clinical study)]. : Abstract of a candidate's thesis of medical sciences. *Moskva*, 2010:24.
7. Pavlenko A. V., Bugorkova I. A. The use of osteoplastic materials and enriched with thrombocytes plasma for the raising of the effectiveness of flap surgeries at treatment of generalized periodontitis. *Sovremennaya stomatologiya*. 2006;3:45-48.
8. Marx R. E. Platelet-rich plasma (PRP): Wat is PRP and what is not PRP? *Implant. Dent.* 2001;4(10):225-228.
9. Beloklitskaya G. F., Kopchak O. V The estimation of the clinical effectiveness of the use of injective form of rich with thrombocytes autoplasm in the complex treatment of generalized periodontitis. *Sovremennaya stomatologiya*. 2014;4:38-41.
10. Makhmutova A. F., Nasibullin A. M., Akhmerov R. R. i dr The results of the complex treatment of periodontal diseases with rich in thrombocytes autoplasm. *Vestnik RUDN (Rossiyskogo universiteta družby narodov)*. – *Seriya: Meditsina*. 2008;2: 5-10.
11. Kozlyanina N. P. *Fiziologicheskaya antioksidantnaya sistema desny i kosti al'veolyarnogo otrostka v norme i pri patologii*: [The physiological antioxidant system of gum and bone of alveolar appendix in norm and pathology]. Dissertation of candidate of biological sciences. *Odessa*, 1989:204.
12. Sukmanskiy O. I., Makarenko O. A. The experimental simulation of generalized periodontitis. *Visnyk stomatologii*. 2006;2:2-3.
13. Visser L., Blaut E. R. The use of p-nitrophenyl-N-tert-butyl-oxycarbonyl- $\alpha$ -alaninate as substrate for elastase. *Biochem. Biophys. Acta*. 1972;1(268):275-280
14. Koroljuk M. A., Yvanova L. Y., Majorova N. T., Tokarev V. E. The method of estimation of activity of catalase. *Laboratornoe delo*. 1988;1:16-18.
15. Stal'naja Y. D., Garyshvily T. G. *Metod opredeleniya malonovogo dial'degida s pomoshch'yu tiobarbiturovoy kisloty* [The method of determination of malonic dialdehyde with thiobarbituric acid]. *Sovremennye metody v biohymyu*. *Moskva.: Medycyna*. 1977:66-68.
16. Asatyany V. S. *Novye metody biokhimicheskoy fotometrii* [The new methods of biochemical photometry]. *Moskva.: Nauka*. 1965: 298.
17. Goryachkovskiy A. M. *Klinicheskaya biokhimiya* [The clinical biochemistry]. *Odess: «Astroprint»*, 1998:245-247.

УДК 611.715.28:611.08+616.314.17-008.1

Ю. Г. Чумакова, д. мед. н., Т. В. Николаенко

Государственное учреждение «Институт стоматологии Национальной академии медицинских наук Украины»

### ВЛИЯНИЕ ГЕЛЯ, СОДЕРЖАЩЕГО 0,2 % ГИАЛУРОНОВУЮ КИСЛОТУ, НА ПРОЦЕСС РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ЧЕЛЮСТЕЙ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРОДОНТИТЕ

По результатам биохимических исследований установлено, что применение геля, содержащего 0,2 % гиалуроновую кислоту, в виде ежедневных аппликаций на десну у крыс с экспериментальным пародонитом вызывает активный процесс ремоделирования костной ткани, о чем свидетельствует достоверное повышение активности щелочной фосфатазы (маркер остеобластов,  $p < 0,001$ ) и кислой фосфатазы (маркер остеокластов,  $p < 0,01$ ). На гистоморфологических препаратах челюстей видны участки активного ремоделирования кости (остеокласты и остеобласты) и участки вновь образованной костной ткани.

**Ключевые слова:** экспериментальный пародонтит, крысы, гиалуроновая кислота, ремоделирование кости, остеокласты, остеобласты

Ю. Г. Чумакова, Т. В. Николаенко

Державна установа «Інститут стоматології Національної академії медичних наук України»

### ВПЛИВ ГЕЛЮ, ЩО МІСТИТЬ 0,2 % ГІАЛУРОНОВУ КИСЛОТУ, НА ПРОЦЕС РЕМОДЕЛЮВАННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ЩЕЛЕП ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАРОДОНТИТІ

За результатами біохімічних досліджень встановлено, що застосування гелю, що містить 0,2 % гіалуронову кислоту, у вигляді щоденних аппликацій на ясна у щурів з експериментальним пародонтизом викликає активний процес ремоделювання кісткової тканини, про що свідчить достовірне підвищення активності лужної фосфатази (маркер остеобластів,  $p < 0,001$ ) і кислій фосфатази (маркер остеокластів,  $p < 0,01$ ). На гистоморфологічних препаратах щелеп видно ділянки активного ремоделювання кістки (остеокласти та остеобласти) і ділянки новоутвореної кісткової тканини.

**Ключові слова:** експериментальний пародонтит, щури, гіалуронові кислота, ремоделювання кістки, остеокласти, остеобласти

Y. G. Chumakova, T. V. Nikolaenko

State Establishment "The Institute of Stomatology of the National academy of medical science of Ukraine"

### INFLUENCE OF AN 0,2 % HYALURONIC ACID GEL ON PROCESS OF ALVEOLAR BONE REMODELING IN RATS WITH EXPERIMENTAL PERIODONTITIS

#### ABSTRACT

The aim of the present study is to evaluate the efficacy of an hyaluronic acid (HA) gel on periodontal tissues in rats.

**Material and Methods.** The study was conducted on 32 white Wistar rats. The animals were divided into three groups: 1 - intact rats; 2 - rats with a "peroxide" model of periodontitis,

which was reproduced by the addition to the diet of overoxidized sunflower oil, daily for 60 days (model); 3 - rats with a “peroxide” model and local application of an 0,2% HA-gel on gingiva, daily for 10 days. Activity of alkaline phosphatase (ALP) and tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) in the alveolar bone were measured by biochemical method. Histologic researches of periodontal tissues were conducted.

**Results.** The activity of ALP ( $p<0.001$ ) and TRAP ( $p<0.05$ ) in the alveolar bone significantly increased in treatment group (HA-gel). It indicates activation of process of remodeling of a bone tissue under the influence of HA-gel. Sites of new alveolar bone formation and many “active” osteoblasts was histologically observed in tissues sections in rats of treatment group.

**Conclusion.** The present results indicate that the local application of an 0,2 % hyaluronic acid gel on gingiva in rats renders osteoinductive effect.

**Keywords:** experimental periodontitis, rats, hyaluronic acid, bone remodelling, osteoclasts, osteoblasts.

Среди биорегуляторных веществ, которые участвуют в регенерации тканей пародонта, выделяют гиалуроновую кислоту [1].

Гиалуроновая кислота является несультфированным гликозаминогликаном и относится к гетерополисахаридам. Она обнаруживается главным образом во внеклеточном матриксе и является структурообразующим материалом соединительной ткани. Экзогенная гиалуроновая кислота увеличивает синтез протеогликанов, снижает продукцию провоспалительных медиаторов и матриксных металлопротеиназ, влияет на функцию иммуно-компетентных клеток [2]. Установлена роль гиалуроновой кислоты в формировании кристаллов гидроксиапатита и выявлены другие остеотропные эффекты [3, 4]. Представленные свойства гиалуроновой кислоты позволяют использовать ее в тканевой биоинженерии, в том числе в пародонтологии и имплантологии [5-7].

Представлены единичные публикации о клинической эффективности местного (в виде аппликаций) применения препаратов гиалуроновой кислоты при заболеваниях пародонта [8-11]. Поэтому актуальными являются экспериментальные исследования на животных для дальнейшего уточнения механизма действия гиалуроновой кислоты на ткани пародонта.

**Цель работы.** Исследовать в эксперименте, на модели пародонтита у крыс, остеотропные эффекты геля Генгигель, содержащего 0,2 % гиалуроновую кислоту.

**Материал и методы.** В эксперименте использовано 32 белые крысы линии Вистар стадного разведения, 4-х месячного возраста, обоего пола, массой 350-450 г., которые были поделены на 3 группы.

Первую группу составили интактные крысы ( $n=10$ , 5 самцов и 5 самок), которые находились на стандартном рационе вивария. Крысам второй группы моделировали пародонтит путем введения в рацион питания переокисленного подсолнечного масла в течение 2-х месяцев («перекисная» модель,  $n=10$ , 5 самцов и 5 самок) [12]. Крысам третьей (опытной) группы после моделирования пародонтита, ежедневно, в течение 10 дней, проводили аппликации на десну геля Генгигель (Ricerfarma s.r.l., Италия), содержащего 0,2 % гиалуроновую кислоту ( $n=12$ , 6 самцов и 6 самок).

Животных выводили из эксперимента под тио-

пенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца и выделяли челюсти для дальнейших биохимических и морфологических исследований. Биохимическими методами в гомогенатах альвеолярной кости (75 мг/мл 0,1М цитратного буфера, pH 6,1) определяли активность щелочной (ЩФ) и кислой (КФ) фосфатаз [13] и содержание кальция и неорганического фосфата [14]. Для морфологического исследования челюсти фиксировали в 10 % нейтральном формалине. Проводили стандартную обработку ткани для заливки в парафин, готовили срезы, окрашивали их гематоксилином и эозином и изучали под микроскопом с увеличением  $\times 40$  [15].

**Результаты исследования.** Проведенные исследования показали (табл. 1), что длительное моделирование пародонтита вызывает у крыс замедление темпа формирования кости, о чем свидетельствует достоверное снижение активности костной ЩФ – биохимического маркера активности остеобластов (с  $69,41 \pm 2,90$  мккат/кг у интактных крыс до  $42,56 \pm 3,96$  мккат/кг в группе «модель пародонтита»,  $p<0,001$ ). Это происходит на фоне усиления остеокластической резорбции костной ткани, на что указывает тенденция к повышению активности КФ – биохимического маркера остеокластов.

При длительном введении в пищевой рацион перекисленного масла у крыс достоверно снижается концентрация минеральных компонентов (кальция и фосфора) в костной ткани челюстей. Так, уровень кальция в костной ткани снижается с  $2,70 \pm 0,04$  ммоль/кг у интактных крыс до  $2,47 \pm 0,05$  ммоль/кг в группе с пародонтитом ( $p<0,005$ ), а уровень фосфора – соответственно с  $1,69 \pm 0,06$  ммоль/кг до  $1,46 \pm 0,05$  ммоль/кг ( $p<0,01$ ). При этом не выявлено существенных гендерных отличий (табл. 1).

Ежедневные аппликации на десну Генгигеля в течение 10 дней вызвали активизацию процесса ремоделирования кости, о чем свидетельствует достоверное повышение активности ЩФ – с  $42,56 \pm 3,96$  мккат/кг у крыс с пародонтитом до  $79,94 \pm 3,17$  мккат/кг после воздействия геля ( $p<0,001$ ). При этом показатель активности ЩФ в костной ткани крыс опытной группы достоверно превышает аналогичный показатель у интактных крыс ( $69,41 \pm 2,90$  мккат/кг,  $p<0,05$ ) (табл. 1).

Высокая активность остеобластов, характеризующая интенсивный процесс ремоделирования кости, поддерживает высокую активность остеокластов, что реализуется через систему регуляторных белков RANKL-RANK-OPG [16]. Так, активность КФ в костной ткани после применения Генгигеля у крыс с пародонтитом составила  $4,57 \pm 0,30$  мккат/кг по сравнению с  $2,81 \pm 0,37$  мккат/кг у интактных крыс ( $p<0,001$ ) и с  $3,38 \pm 0,26$  мккат/кг у крыс после моделирования пародонтита ( $p<0,01$ ).

В связи с ростом активности ЩФ определяется также достоверное увеличение концентрации фосфата в костной ткани после применения Генгигеля (с  $1,46 \pm 0,05$  ммоль/кг у крыс с пародонтитом до  $1,60 \pm 0,04$  ммоль/кг в опытной группе,  $p<0,05$ ). При этом существенно не меняется содержание кальция в костной ткани (табл. 1).

Таблица

**Влияние геля Генгигель на биохимические показатели в гомогенатах кости нижней челюсти крыс (M±m)**

| Исследуемые группы   | Щелочная фосфатаза, мккат/кг  |  |   | Кислая фосфатаза, мккат/кг   |  |  | Кальций, ммоль/кг                         |   |   | Фосфор, ммоль/кг                              |   |   |
|--|---|--|---|--|--|--|---|---|---|---|---|---|
|  | самцы   | самки  | самцы и самки   | самцы  | самки  | самцы и самки  | самцы                                     | самки                                     | самцы и самки                                 | самцы   | самки   | самцы и самки                             |
| 1. Интактные крысы, n = 10                                 | 65,81±<br>1,90  | 73,01±5,2<br>8                                 | 69,41 ±<br>2,90   | 2,18 ±<br>0,42   | 3,45 ±<br>0,48   | 2,81 ±<br>0,37   | 2,68 ±<br>0,03                            | 2,72 ±<br>0,07                            | 2,70 ±<br>0,04                                | 1,69 ±<br>0,10                                | 1,70 ±<br>0,07                                | 1,69 ±<br>0,06                            |
| 2. Модель пародонтита, n = 10                              | 37,24 ±<br>2,96<br>P <sub>1-2</sub> <<br>0,001                            | 46,82 ±<br>6,40<br>P <sub>1-2</sub> < 0,02     | 42,56 ±<br>3,96<br>P <sub>1-2</sub> <<br>0,001                            | 3,15 ±<br>0,31   | 3,56 ±<br>0,41   | 3,38 ±<br>0,26   | 2,49 ±<br>0,07<br>P <sub>1-2</sub> < 0,05 | 2,46 ±<br>0,08<br>P <sub>1-2</sub> < 0,05 | 2,47 ±<br>0,05<br>P <sub>1-2</sub> <<br>0,005 | 1,46 ±<br>0,05<br>P <sub>1-2</sub> =<br>0,090 | 1,45 ±<br>0,10<br>P <sub>1-2</sub> =<br>0,080 | 1,46 ±<br>0,05<br>P <sub>1-2</sub> < 0,01 |
| 3. Модель пародонтита + апплика-ции геля Генгигель, n = 12 | 80,76 ±<br>4,63<br>P <sub>1-3</sub> < 0,05<br>P <sub>2-3</sub> <<br>0,001 | 79,12 ±<br>4,76<br>P <sub>2-3</sub> <<br>0,005 | 79,94 ±<br>3,17<br>P <sub>1-3</sub> < 0,05<br>P <sub>2-3</sub> <<br>0,001 | 4,49 ±<br>0,50<br>P <sub>1-3</sub> < 0,01<br>P <sub>2-3</sub> =<br>0,078 | 4,64 ±<br>0,40<br>P <sub>1-3</sub> =<br>0,085<br>P <sub>2-3</sub> =<br>0,092 | 4,57 ±<br>0,30<br>P <sub>1-3</sub> <<br>0,001<br>P <sub>2-3</sub> < 0,01 | 2,60 ±<br>0,10                            | 2,57 ±<br>0,08                            | 2,59 ±<br>0,06                                | 1,58 ±<br>0,05                                | 1,62 ±<br>0,05                                | 1,60 ±<br>0,04<br>P <sub>2-3</sub> < 0,05 |

В результате эксперимента не выявлено выраженных отличий в воздействии препарата Генгигель на ткани пародонта у самцов и самок, однако показатели активности ЩФ и КФ у самцов изменяются с большей степенью достоверности, что указывает на более высокую активность процесса ремоделирования кости (табл. 1).

Полученные результаты биохимических исследований о выраженных остеотропных свойствах Генгигеля подтверждены данными морфологических исследований челюстей крыс.

Так, на гистоморфологическом препарате нижней челюсти интактных крыс (рис. 1) видны участки зрелой сформированной кости с «замурованными» остеоцитами, а также строма костного мозга с гемопоэтическими клетками. Костная ткань находится в состоянии «покоя», остеобласты и остеокласты отсутствуют.

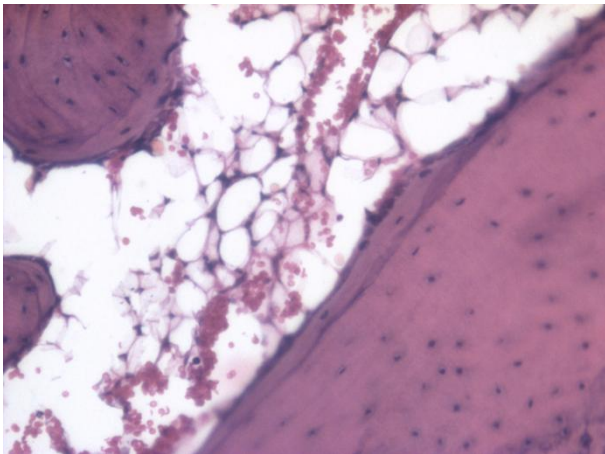


Рис. 1. Микропрепарат нижней челюсти интактных крыс. Окраска гематоксилин-эозин, х 40.

На микропрепарате нижней челюсти крыс, которым моделировали пародонтит с использованием «перекисной» модели в течение 2-ух месяцев (рис. 2), представлена костная ткань с участком гранулематозного воспаления, видны участки разрушения кости. В поле зрения большое количество клеток воспаления (клеточно-воспалительный инфильтрат) в строме костного мозга.

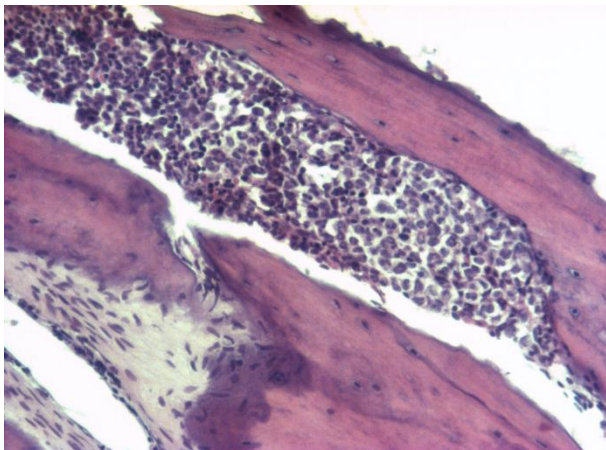


Рис. 2. Микропрепарат нижней челюсти крыс с экспериментальным пародонтитом. Окраска гематоксилин-эозин, х 40.

В то же время, морфологические исследования челюстей крыс опытной группы указывают на активный процесс ремоделирования кости, вызванный аппликациями геля Генгигель на десну в течение 10 дней после моделирования пародонтита. На рис. 3 четко видны участки вновь образованной костной ткани. Отмечаются единичные гигантские многоядерные остеокласты и множество активных остеобластов со светлой цитоплазмой, участвующих в формировании кости. Очаг активного костеобразования характеризует способность гиалуроновой кислоты запускать процесс ремоделирования костной ткани с формированием новой кости у достаточно взрослых крыс, у которых до этого костная ткань была в состоянии покоя и разрушения.

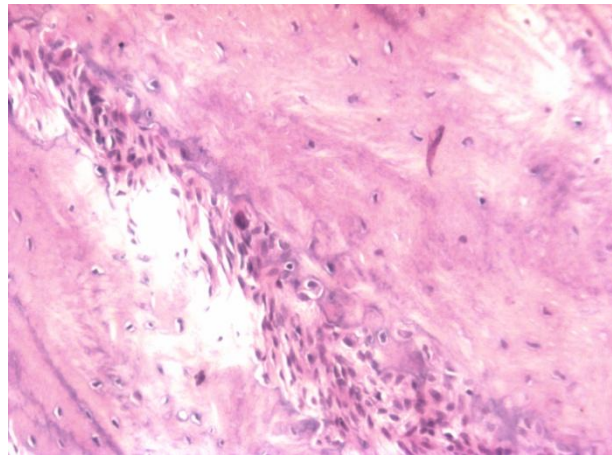


Рис. 3. Микропрепарат нижней челюсти крыс с пародонтитом после применения геля Генгигель. Окраска гематоксилин-эозин, х 40.

**Заключение.** Таким образом, в эксперименте на модели пародонтита у крыс по результатам биохимических и морфологических исследований установлены выраженные остеотропные и усиливающие процесс регенерации костной ткани свойства геля Генгигель, содержащего 0,2 % гиалуроновую кислоту. Это свидетельствует о перспективе его использования в качестве профилактического средства при возрастной атрофии тканей пародонта и в качестве эффективного лечебного средства в комплексной терапии генерализованного пародонтита.

#### **Список литературы**

1. Advanced reconstructive technologies for periodontal tissue repair / С. А. Ramseier, G. Rasperini, S. Batia, W. V. Giannobile // *Periodontology* 2000. – 2012. – Vol. 59. – P. 185-202.
2. Азнабаев М. Т. Противовоспалительная активность гиалуроновой кислоты / М. Т. Азнабаев, А. Р. Имаева, С. А. Башкатов, А. Ф. Габдрахманова // *Эксперим. и клинич. фармакология*. – 2003. – Т. 66, № 5. – С. 28-29.
3. Пустынный А. В. Современные возможности препаратов гиалуроновой кислоты в пародонтологии и имплантологии (Обзор литературы) / А. В. Пустынный, Р. В. Ушаков, Т. В. Ушакова // *Стоматолог*. – 2011. - № 3. – С. 53-58.
4. Sakasi T. Stimulation of osteoinduction in bone wound healing by high-molecular hyaluronic acid / T. Sakasi, C. Watanabe // *Bone*. – 1995. – Vol. 16. – P. 9-15.
5. An autologous cell hyaluronic acid graft technique for gingival augmentation: a case series / G. P. Pini Prato, R. Rotundo, C. Magnani [et al.] // *J. Periodontol.* – 2003. – Vol. 74. – P. 262-267.

6. **Dahiya P.** Hyaluronic acid: a boon in periodontal therapy / P. Dahiya, R. Kamal // *North American Journal of Medical Sciences*. – 2013. – Vol. 5, N. 5. – P. 309-315.
7. **Sukumar S.** Hyaluronic acid and periodontitis / S. Sukumar, I. Dřizhal // *ACTA MEDICA (Hradec Kralove)*. – 2007. – Vol. 50, N. 4. – P. 225-228.
8. **Белоклицкая Г. Ф.** Оценка эффективности применения препарата «Генгигель» в комплексном лечении больных генерализованными заболеваниями тканей пародонта / Г. Ф. Белоклицкая, Н. А. Колесова, Т. Д. Центило // *Современная стоматология*. – 2011. – № 5. – С. 16-23.
9. **Афанасенко К. Ю.** Досвід використання гелю на основі гіалуронової кислоти при лікуванні хронічного катарального гінгівіту / К. Ю. Афанасенко // *Вісник стоматології*. – 2013. – № 4. – С. 119-120.
10. **Болатова Л. Х.** Лечение воспалительных заболеваний пародонта препаратами на основе гиалуроновой кислоты группы «Гиалудент»: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.01.21 «Стоматология» / Л. Х. Болатова. – Ставрополь, 2010. – 17 с.
11. Evaluation of the efficacy of an hyaluronic acid-based biogel on periodontal clinical parameters. A randomized-controlled clinical pilot study / A. Pilloni, S. Annibali, F. Dominici [et al.] // *Annali di Stomatologia*. – 2011. – Vol. II, N. 3-4. – P. 3-9.
12. **Сукманский О. И.** Экспериментальная модель генерализованного пародонтита / О. И. Сукманский, О. А. Макаренко // *Вісник стоматології*. – 2006. – № 2. – С. 2-3.
13. Левицкий А. П. Сравнительная оценка трех методов определения активности фосфатаз слюны / А. П. Левицкий, А. И. Марченко, Т. Л. Рыбак // *Лабор. дело*. – 1973. – № 10. – С. 624-625.
14. **Камышников В. С.** Справочник по клинико-биохимической и лабораторной диагностике / Камышников В. С. – М., 2004. – 834 с.
15. **Меркулов Г. А.** Курс патологистологической техники / Меркулов Г. А. – Л.: Медицина, 1969. – 423 с.
16. Control of osteoclastogenesis and bone resorption by members of the TNF family of receptors and ligands / M. C. Horowitz, Y. Xi, K. Wilson, M. A. Kacena // *Cytokine Growth Factor Rev*. – 2001. – N. 12. – P. 9-18.
3. **Pustynnikov A. V., Ushakov R. V., Ushakova T. V.** The present abilities of the preparations of hyaluronic acid in periodontology and implantology (literary review). *Stomatolog*. 2011;3:53-58.
4. **Sakasi T., Watanabe C.** Stimulation of osteoinduction in bone wound healing by high-molecular hyaluronic acid. *Bone*. 1995;16: 9-15.
5. **Pini Prato G. P., Rotundo R., Magnani C. et al.** An autologous cell hyaluronic acid graft technique for gingival augmentation: a case series. *J. Periodontol*. 2003;74:262-267.
6. **Dahiya P. P., Kamal R.** Hyaluronic acid: a boon in periodontal therapy. *North American Journal of Medical Sciences*. 2013;5(5):309-315.
7. **Sukumar S., Dřizhal I.** Hyaluronic acid and periodontitis. *ACTA MEDICA (Hradec Kralove)*. 2007; 4(50):225-228.
8. **Beloklitskaya G. F., Kolesova N. A., Tsentilo T. D.** The estimation of the effectiveness of the use of preparation “Gengigel” in the complex treatment of patients with generalized diseases of periodontal tissues. *Sovremennaya stomatologiya*. 2011;5:16-23.
9. **Afanasenko K. Ju.** The experience of the application of gel on the base of hyaluronic acid at treatment of chronic catarrhal gingivitis. *Visnyk stomatologii*. 2013;4:119-120.
10. **Bolatova L. Kh.** Lechenie vospalitel'nykh zaboolevaniy parodonta preparatami na osnove gialuronovoy kisloty grupy «Gialudent» [The treatment of the inflammatory diseases of periodontium with the preparations on the base of hyaluronic acid of “Hyaludent” group]: abstr. of candidate's thesis in medicine]: Abstract of a candidate's thesis of medical sciences. *Stavropol*, 2010:17.
11. **Pilloni A., Annibali S., Dominici F. et al.** Evaluation of the efficacy of an hyaluronic acid-based biogel on periodontal clinical parameters. A randomized-controlled clinical pilot study. *Annali di Stomatologia*. 2011;3-4(II): 3-9.
12. **Sukmanskiy O. I., Makarenko O. A.** The experimental simulation of generalized periodontitis. *Visnyk stomatologii*. 2006;2:2-3.
13. **Levitskiy A. P., Marchenko A. I., Rybak T. L.** The comparative estimation of three methods of the determination of activity of saliva phosphatases. *Labor. delo*. 1973;10:624-625.
14. **Kamyshnikov V. S.** Spravochnik po kliniko-biokhimicheskoy i laboratornoy diagnostike [The guidelines on clinicobiochemical and laboratorial diagnostics]. *Moskva*, 2004:834.
15. **Merkulov G. A.** Kurs patologistologicheskoy tekhniki [The course of pathohistological techniques]. *L'vov: Meditsina*; 1969: 423.
16. **Horowitz M. C., Xi Y., Wilson K., Kacena M. A.** Control of osteoclastogenesis and bone resorption by members of the TNF family of receptors and ligands. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2001;12:9-18.

Поступила 28.07.15

