

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-4-55-59

УДК: 616.31:613. 616.314-084

## ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕЛЯ НА ОСНОВЕ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА И ГЕЛЯ НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В КОНТЕКСТЕ ЛЕЧЕНИЯ ПАРОДОНТИТА

Рисованная О. Н.<sup>1</sup>, Андреасян Т. Ш.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Россия

<sup>2</sup> Стоматологическая клиника «Корона», г. Туапсе, Россия

### Аннотация

Воспалительное заболевание пародонта — это заболевание, распространенное по всему миру, имеющее преимущественно бактериальную этиологию и характеризующееся дисрегуляцией воспалительного ответа хозяина. В настоящее время для лечения пародонтита используются гели на основе гиалуроновой кислоты (ГК), а также инновационный гель на основе внеклеточного матрикса. Он представляет собой многообещающий материал, используемый в регенеративной медицине, тканевой инженерии и других областях биомедицинских исследований. Внеклеточный матрикс является естественным компонентом тканей, обеспечивающим структурную поддержку клеткам и играющим ключевую роль в клеточной адгезии, пролиферации и дифференцировке. Использование гелей на основе внеклеточного матрикса (ВКМ) позволяет создать подходящее микроокружение для клеток, что способствует их функциональной активности и регенерации тканей.

**Цель статьи:** изучение преимуществ гелей на основе внеклеточного матрикса (ВКМ) и геля на основе гиалуроновой кислоты (ГК) в контексте лечения воспалительного заболевания пародонта, а также исследование литературы.

**Материалы и методы.** Для сравнительного анализа гидрогелей был проведен детальный анализ 35 источников литературы в электронных базах данных PubMed, eLibrary за последние 10 лет. Поиск не ограничен статьями, опубликованными на английском языке, использование ключевых слов «гиалуроновая кислота», «пародонтит» способствовало успешному поиску. В обзор были включены исследования, оценивающие эффективность и безопасность использования гидрогелей при лечении различных стоматологических заболеваний.

**Вывод.** Гели на основе внеклеточного матрикса и гиалуроновой кислоты как инновационные технологии имеют значительный потенциал для улучшения исходов лечения различных заболеваний, ускоряя процесс восстановления пациентов.

**Ключевые слова:** гели на основе внеклеточного матрикса, гиалуроновая кислота, стоматология, биосовместимый гель, пародонтит, биомиметики

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Ольга Николаевна РИСОВАННАЯ** ORCID ID 0000-0003-0779-1055

профессор кафедры стоматологии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Россия

+7 (988) 2459472

dentrosa@mail.ru

**Татев Шотаевна АНДРЕАСЯН** ORCID ID 0009-0001-7755-447X

основатель, главный врач Стоматологической клиники «Корона», хирург, ортопед, пародонтолог,

специалист по нейромышечной окклюзии и лазерной терапии, г. Туапсе, Россия

+7 (918) 3833175

andreasyan1983@mail.ru

**Адрес для переписки: Ольга Николаевна РИСОВАННАЯ**

350053, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

+7 (988) 2459472

dentrosa@mail.ru

### Образец цитирования:

Рисованная О. Н., Андреасян Т. Ш.

ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕЛЯ НА ОСНОВЕ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА И ГЕЛЯ НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В КОНТЕКСТЕ ЛЕЧЕНИЯ ПАРОДОНТИТА. Проблемы стоматологии. 2024; 4: 55-59.

© Рисованная О. Н. и др., 2024

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-4-55-59

Поступила 09.10.2024. Принята к печати 01.11.2024

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-4-55-59

## ADVANTAGES OF USING EXTRACELLULAR MATRIX GEL AND HYALURONIC ACID GEL IN THE CONTEXT OF PERIODONTITIS TREATMENT

Risovannaya O.N.<sup>1</sup>, Andreasyan T.Sh.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

<sup>2</sup> "Corona" Dental Clinic, Tuapse, Russia

### Annotation

Inflammatory periodontal disease is a worldwide disease of predominantly bacterial etiology characterized by dysregulation of the host inflammatory response. Currently, hyaluronic acid (HA)-based gels are used to treat periodontitis, as well as an innovative gel based on the extracellular matrix, which is a promising material used in regenerative medicine, tissue engineering and other areas of biomedical research. The extracellular matrix is a natural component of tissues that provides structural support to cells and plays a key role in cellular adhesion, proliferation and differentiation. The use of extracellular matrix (ECM)-based gels allows you to create a suitable microenvironment for cells, which promotes their functional activity and tissue regeneration.

**The purpose of the article.** To study the benefits of extracellular matrix (ECM)-based gels and hyaluronic acid (HA)-based gels in the context of treating inflammatory periodontal disease, and to review the literature.

**Materials and methods:** For comparative analysis of hydrogels, a detailed analysis of 35 literature sources in the electronic database PubMed, dLibrary for the last 10 years was carried out. The search is not limited to articles published in English, the use of keywords "hyaluronic acid", "periodontitis" contributed to a successful search. The review included studies assessing the effectiveness and safety of using hydrogels in the treatment of various dental diseases.

**Conclusion:** Gels based on extracellular matrix and hyaluronic acid as innovative technologies have significant potential for improving the treatment outcomes of various diseases, accelerating the recovery process of patients.

**Keywords:** *extracellular matrix-based gels, hyaluronic acid, dentistry, biocompatible gel, periodontitis, biomimetics*

The authors declare no conflict of interest.

**Olga N. RISOVANNAYA** ORCID ID 0000-0003-0779-1055

Professor of the Department of Dentistry, Faculty of Professional Advancement and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

+7 (988) 2459472

dentrosa@mail.ru

**Tatev S. ANDREASYAN** ORCID ID 0009-0001-7755-447X

Founder, Chief Physician of the "Corona" Dental Clinic, Surgeon, Orthopedist, Periodontist, Specialist in Neuromuscular Occlusion and Laser Therapy, Tuapse, Russia

+7 (918) 3833175

andreasyan1983@mail.ru

**Correspondence address: Olga N. RISOVANNAYA**

Mitrofan Sedin St., 4, Krasnodar, 350053, Russia

+7 (988) 2459472

dentrosa@mail.ru

### For citation:

Risovannaya O.N., Andreasyan T.Sh.

ADVANTAGES OF USING EXTRACELLULAR MATRIX GEL AND HYALURONIC ACID GEL IN THE CONTEXT OF PERIODONTITIS TREATMENT. *Actual problems in dentistry.* 2024; 4: 55-59. (In Russ.)

© Risovannaya O.N. et al., 2024

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-4-55-59

Received 09.10.2024. Accepted 01.11.2024

## Введение

На сегодняшний день одной из самых актуальных в стоматологии остается проблема успешного устранения причин и последствий пародонтита, то есть воспалительного заболевания пародонта (морфофункционального комплекса тканей, окружающих зуб).

По данным ВОЗ за 2022 г., хронический пародонтит средней и тяжелой степени был диагностирован у 15–20% жителей России среднего возраста.

Пародонтит занимает особое место среди стоматологических заболеваний, что связано не только с его высокой распространенностью среди населения, но и с интенсивностью разрушения опорно-удерживающего аппарата зуба, а также с патологическими изменениями в общем иммунном статусе пациента [2].

С учетом возможных принципов лечения хронического пародонтита, в современной хирургической стоматологии существует большое количество различных вспомогательных методик, их модификаций, специальных инструментов, а также препаратов, направленных на достижение наилучшего результата при минимально инвазивном подходе в максимально короткие сроки. К таким препаратам можно отнести средства на основе внеклеточного матрикса (ВКМ) и на основе гиалуроновой кислоты несультативированного гликозаминогликана полимера, состоящего из элементов D-глюкуроновой кислоты и D-N-ацетилглюкозамина, соединенных поочередно В-1,4- и В-1,3-гликозидными связями [2, 3]. Данные препараты являются новым многообещающим методом лечения, нацеленным на ускорение регенеративной функции.

Гели на основе внеклеточного матрикса влияют на каркас для доставки биоактивных молекул и факторов роста к раневым поверхностям, таким образом повышая функцию заживления ран [3, 5–7].

Гидрогели (ВКМ) представляют собой гидратированные полимеры с высокой структурной целостностью, которые обладают превосходной биосовместимостью. В отличие от синтетических, гели (ВКМ) за счет натурального происхождения не вызывают нежелательных реакций в виде воспаления. Более того, ВКМ действует как связывающее и медленно высвобождающееся депо для индуктивных факторов, например, факторов роста. Таким образом, ВКМ инструктирует ткань к регенерации, образуя новые эпидермальные слои и новые сосуды [3, 9, 10]. В этой статье рассматриваются наилучшие гидрогели в терапевтическом применении.

## Гель на основе внеклеточного матрикса

Препарат на основе внеклеточного матрикса представляют собой инновационные формы гелей, которые имеют микросферическую структуру, обеспечивающую более длительное высвобождение активных веществ. ВКМ получают из гидролизата эмбриональных или постнатальных коллагеносодержащих тканей животного происхождения, исключая человека. Он состоит из двух составляющих: твердой (микрочастиц сшитого

гидролизата) и жидкой (исходного гидролизата), взятых в определенных соотношениях [1]. Высокое содержание воды, пористость и присущая им механическая настройка делают гидрогели особенно привлекательными в качестве имитаторов ВКМ, и существует ряд химических соединений, доступных для функционализации гидрогелей с биоактивными лигандами [11, 12]. Кроме того, существуют четко определенные соотношения (например, между модулем и плотностью сшивки в резиноподобных эластичных материалах) для проектирования желаемых физических свойств, которые имитируют свойства мягких тканей [9, 14].

Основные компоненты ВКМ геля, такие как коллаген, фибронектин и гликозаминогликаны, играют ключевую роль в поддержании клеточной адгезии и регенерации тканей. ВКМ представляет собой гетерогенную соединительную сеть, состоящую из полимерных макромеров или из небольших молекул, которые самоорганизуются в более крупные структуры. В зависимости от химии предшественников, они удерживаются вместе ковалентными, нековалентными или физическими сшивками [9, 15] для обеспечения физической основы, механической стабильности и биохимических сигналов, необходимых для морфогенеза и гомеостаза тканей. Для поддержания структуры сети в природе полианионы, такие как хондроитинсульфат и гепаринсульфат, с сульфоновыми кислотами в качестве функциональных групп, координируются и соединяются с гликопротеинами, стабилизируя механику ткани [4, 7]. Гепарансульфатные протеоглики связываются со многими факторами роста (например, факторами роста фибробластов и факторами роста эндотелия сосудов [9]), чем и характеризуется способность гидрогеля ВКМ к активации процесса пролиферации, а также к ангиогенезу [25]. Физический, топологический и биохимический состав ВКМ не только специфичен для ткани, но и заметно неоднороден. Адгезия клеток к ВКМ опосредуется рецепторами ВКМ, такими как интегрины, рецепторы дискоидинового домена и синдеканы [8, 28]. Адгезия опосредует цитоскелетное сцепление с ВКМ и участвует в миграции клеток через ВКМ. Более того, ВКМ является высокодинамичной структурой, которая постоянно ремоделируется как ферментативно, так и неферментативно, и ее молекулярные компоненты подвергаются множеству посттрансляционных модификаций. Благодаря этим физическим и биохимическим характеристикам ВКМ генерирует биохимические и механические свойства каждого органа, такие как прочность на растяжение и сжатие, а также эластичность. Помимо этого ВКМ опосредует защиту буферным действием, которое поддерживает внеклеточный гомеостаз и удержание воды [8]. Гели на основе ВКМ успешно используются в регуляции самоорганизации фибронектина, который образует гибкий и переносимый субстрат для использования в тканевой инженерии [7, 33, 35]. Также было выявлено, что белки ВКМ, такие как фибронектин, имеют беспорядочные сайты связывания для многочисленных

факторов роста. Временное и пространственное представление этих факторов клеткам, по своей сути, связано с многочисленными процессами *in vivo*, и их высвобождение из ВКМ часто опосредуется клеткой посредством протеолитических или механических сил [28, 35]. Также важнейшим свойством геля ВКМ является клеточная модуляция: активируя полиморфноядерные лейкоциты и макрофаги, включая их миграцию и прилипание на месте раны, фагоцитоз и разрушение вторгающихся патогенов, гидрогель предотвращает распространение анаэробных микроорганизмов [25, 29].

### Гель на основе гиалуроновой кислоты

Препараты на основе гиалуроновой кислоты (ГК) — гиалуронан, несультатированный гликозаминогликан — полимер, состоящий из остатков D-глюкуроновой кислоты и D-N-ацетилглюкозамина, соединенных поочередно В-1,4- и В-1,3-гликозидными связями [2, 3]. ГК играет ключевую роль в механизмах, связанных с воспалением и заживлением ран [10, 20–24, 30]. ГК является одним из местных веществ, которые стали недавно использовать в качестве дополнения к нехирургическому лечению пародонта, из-за ее биосовместимости, биоразлагаемости и свойств заживления ран, а не антимикробного воздействия [29–31, 34]. ГК является биологической молекулой, которая может быть обнаружена во многих тканях человеческого организма и широко используется в биомедицине [26]. Исследования показали, что гиалуроновая кислота может быть обнаружена в деснах, периодонтальных связках, цементе, альвеолярных костях и в нестимулированной слюне с концентрацией от 148 до 1270 нг/мг белка [16, 29, 30]. Она является важным компонентом внеклеточного матрикса и играет значительную роль в миграции и пролиферации клеток, что способствует заживлению ран, регенерации тканей и иммуномодуляции. ГК обладает гигроскопическими и вискоэластичными свойствами [22–24, 27]. Водородные связи и связи между соседними карбоксильными и N-ацетильными группами возникают после того, как ГК абсорбируется в водном растворе, что позволяет ГК сохранять конформационную жесткость за счет удержания воды [10]. Содержание в препаратах на основе ВКМ таких компонентов, как аскорбилфосфат магния, L-пролин, L-лизин и глицин, способствует синтезу собственного коллагена и эластина в тканях пародонтального комплекса при проведении хирургического лечения хронического пародонтита, направленного на выработку молодого коллагена и других компонентов межклеточного матрикса [2, 21].

О.И. Ефимович (2018) описывает случай эффективного клинического применения препарата на основе ГК при хирургическом лечении пародонтита. Так же, как и гели на основе ВКМ, гели на основе ГК способны к модуляции воспаления. Под влиянием ГК происходит усиление инфильтрации воспалительных клеток и клеток внеклеточного матрикса в месте раны. Повышение продукции цитокинов приводит к организации и стабилизации матрицы грануляционной ткани.

При удалении активных форм кислорода, таких как супероксидный радикал и гидроксильный радикал, происходит предотвращение разрушения пародонта. Высокая гидрофильность гиалуроновой кислоты является вспомогательным элементом в восстановлении поврежденной ткани и обуславливает путь активации миграции, пролиферации и дифференциации мезенхимальных и базальных клеток [13, 15–20]. Концентрация гиалуроновой кислоты зависит от ткани, а ее свойства определяются молекулярной массой. В целом, высокомолекулярная ГК обладает иммунодепрессивными и антиангиогенными свойствами, ГК среднего размера влияет на эмбриогенез, заживление ран и регенерацию, а небольшие молекулы ГК способствуют провоспалительным, ангиогенным и генным эффектам [31, 34]. ГК может действовать как биоматериальный каркас для других молекул, используемых в методах направленной регенерации костей и исследованиях тканевой инженерии [27, 32]. Несколько клинических исследований подтверждают эффективность гелей на основе гиалуроновой кислоты в лечении пародонтита [5, 20]. Например, исследование, проведенное в 2020 году, показало, что пациенты, получившие гель с ГК, имели значительное снижение глубины пародонтальных карманов по сравнению с контрольной группой [16].

### Заключение

Таким образом, малоинвазивный метод лечения воспаления тканей пародонта — это инновационная технология, которая сегодня набирает обороты распространенности среди успешных методов лечения пародонтита и открывает новую страницу в стоматологии, предлагая комплексный подход к лечению и регенерации различных заболеваний. Важнейшими свойствами применяемых препаратов являются высокая биосовместимость, стимуляция регенерации, пролонгированное действие и универсальность. Будучи биорегенерантами, они стимулируют естественные процессы восстановления тканей. Это позволяет не просто устранить симптомы, но и воздействовать на причину заболевания, запуская каскад регенеративных реакций.

Данные препараты относятся к классу биомиметиков, изготовленных из внутриклеточного матрикса класса многокомпонентных биополимерных биоактивных гидрогелевых миметиков, за счет чего создается структура ВКМ живых тканей. Благодаря своим уникальным свойствам, гидрогели обладают способностью взаимодействовать с клетками, поддерживая их жизнедеятельность и стимулируя процессы восстановления. Эти продукты отличаются высокой эффективностью и безопасностью в применении, что делает их незаменимым инструментом в области биотехнологий и медицины. Гидрогели применяются в комбинации с хирургическими методами лечения для восстановления костной ткани, а также для лечения заболеваний пародонта, регенерации хрящевой ткани суставов. Для данных препаратов характерно снижение рисков осложнений.

Литература/References

1. Еремин Д.А., Краснов Н.М., Хелминская Н.М., Фаустова Е.Е., Шень П.А., Никольская И.А. Применение комплексного препарата на основе внеклеточного матрикса в качестве структурномодифицирующей матрицы при хирургических стоматологических вмешательствах. Медицинский алфавит. 2023;(30):47-50. [Eremin D.A., Krasnov N.M., Helminskaya N.M., Faustova E.E., Shen P.A., Nikolskaya I.A. Application of complex preparation based on extracellular matrix as a structure-modifying matrix in dental surgery. Medical alphabet. 2023;(30):47-50. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-30-47-50>
2. Тарасенко С.В., Кулага О.И. Препараты на основе гиалуроновой кислоты для лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. Российский стоматологический журнал. 2016;20(6):340-343. [Tarasenko S.V., Kulaga O.I. Application of hyaluronic acid preparations for patients with a chronic generalized periodontal disease. Russian journal of dentistry. 2016;20(6):340-343. (In Russ.)]. [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_28358478\\_99420144.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_28358478_99420144.pdf)
3. Ефимович О.И. Использование препаратов гиалуроновой кислоты в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. Обзор литературы. Клиническая стоматология. 2018;(1):28-33. [Efimovich O.I. Using hyaluronic acid preparations in complex treatment of inflammatory diseases of the parodont. Literature review. Clinical Dentistry. 2018;(1):28-33. (In Russ.)]. [https://doi.org/10.37988/1811-153X\\_2018\\_1\\_28](https://doi.org/10.37988/1811-153X_2018_1_28)
4. Бялик В.Е., Макаров М.А., Бялик Е.И., Макаров С.А., Нестеренко В.А., Нурмухаметов М.Р. Сравнение эффективности препаратов гиалуроновой кислоты с различной молекулярной массой и в сочетании с хондроитин сульфатом в зависимости от стадии остеоартрита коленного сустава. Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):560-569. [Bialik V.E., Makarov M.A., Bialik E.I., Makarov S.A., Nesterenko V.A., Nurmukhametov M.R. Comparing the efficacy of hyaluronic acid products with various molecular weights as mono and combined with chondroitin sulfate regimens in treatment of patients with stage I-III knee osteoarthritis. Rheumatology Science and Practice. 2020;58(5):560-569 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-560-569>
5. Хлусов И.А., Литвинова Л.С., Юрова К.А., Мелашенко Е.С., Хазиахматова О.Г., Шуплецова В.В., Хлусова М.Ю. Моделирование микроокружения мезенхимных стволовых клеток как перспективный подход к тканевой инженерии и регенеративной медицине (краткий обзор). Бюллетень сибирской медицины. 2018;17(3):217-228. [Khlyusov I.A., Litvinova L.S., Yurova K.A., Melashchenko E.S., Khaziakhmatova O.G., Shupletsova V.V., Khlyusova M.Yu. Modeling of the mesenchymal stem cell micro-environment as a prospective approach to tissue bioengineering and regenerative medicine (a short review). Bulletin of Siberian Medicine. 2018;17(3):217-228 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-3-217-228>
6. Севастьянов В.И., Перова Н.В., Басок Ю.Б., Немец Е.А. Биомиметики внеклеточного матрикса в тканевой инженерии и регенеративной медицине для травматологии и ортопедии. Opinion Leader. 2020;(6):36-46. [Sevastyanov V.I., Perova N.V., Basok Y.B., Nemets E.A. Biomimetics of extracellular matrix in tissue engineering and regenerative medicine for traumatology and orthopedics. Opinion Leader. 2020;(6):36-46 (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=44084998>
7. Islam A., Hansen A.K., Mennan C., Martinez-Zubiaurre I. Mesenchymal stromal cells from human umbilical cords display poor chondrogenic potential in scaffold-free three dimensional cultures. European Cells and Materials. 2016;31:407-424. <https://www.ecmjournal.org/papers/vol031/vol031a26.php>
8. Сипкин А.М., Ченосова А.Д., Модина Т.Н., Епифанов С.А. Применение нестабилизированной гиалуроновой кислоты у пациентов с атрофией альвеолярного отростка верхней челюсти, альвеолярной части нижней челюсти. Клиническая стоматология. 2021;24(3):104-108. [Sipkin A.M., Chenosova A.D., Modina T.N., Epifanov S.A. Unstabilized hyaluronic acid in patients with maxillary alveolar atrophy, mandibular alveolar atrophy. Clinical Dentistry. 2021;24(3):104-108. (In Russ.)]. [https://doi.org/10.37988/1811-153X\\_2021\\_3\\_104](https://doi.org/10.37988/1811-153X_2021_3_104)
9. Vega S.L., Kwon M.Y., Burdick J.A. Recent advances in hydrogels for cartilage tissue engineering. European cells & materials. 2017;33:59-75. <https://www.ecmjournal.org/papers/vol033/vol033a05.php>
10. Boere K.W., Blokzijl M.M., Visser J., Linssen J.E., Malda J., Hennink W.E., Vermonden T. Biofabrication of reinforced 3D-scaffolds using two-component hydrogels. Journal of Materials Chemistry B. 2015;3(46):9067-9078. <https://doi.org/10.1039/c5tb01645b>
11. Vriend L., Sinkunas V., Camargo C.P., van der Lei B., Harmsen M.C., van Dongen J.A. Extracellular Matrix-Derived Hydrogels to Augment Dermal Wound Healing: A Systematic Review. Tissue Engineering Part B: Reviews. 2022;28(5):1093-1108. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2021.0120>
12. Agarwal G., Agiwal S., Srivastava A. Hyaluronic acid containing scaffolds ameliorate stem cell function for tissue repair and regeneration. International journal of biological macromolecules. 2020;165(Pt A):388-401. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.09.107>
13. Olszewska-Czyz I., Kralik K., Prpic J. Biomolecules in Dental Applications: Randomized, Controlled Clinical Trial Evaluating the Influence of Hyaluronic Acid Adjunctive Therapy on Clinical Parameters of Moderate Periodontitis. Biomolecules. 2021;11(10):1491. <https://doi.org/10.3390/biom11101491>
14. Kim Y., Ko H., Kwon I.K., Shin K. Extracellular Matrix Revisited: Roles in Tissue Engineering. International Neurology Journal. 2016;20(Suppl 1):S23-29. <https://doi.org/10.5213/inj.1632600.318>
15. Zhai P., Peng X., Li B., Liu Y., Sun H., Li X. The application of hyaluronic acid in bone regeneration. International Journal of Biological Macromolecules. 2020;151:1224-1239. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.10.169>
16. Rosales A.M., Anseth K.S. The design of reversible hydrogels to capture extracellular matrix dynamics. Nature Reviews Materials. 2016;1:15012. <https://doi.org/10.1038/natrev-mats.2015.12>
17. Bhati A., Fageeh H., Ibraheem W., Fageeh H., Chopra H., Panda S. Role of hyaluronic acid in periodontal therapy (Review). Biomedical Reports. 2022;17(5):91. <https://doi.org/10.3892/br.2022.1574>
18. Asparuhova M.B., Kiryak D., Eliezer M., Mihov D., Sculean A. Activity of two hyaluronan preparations on primary human oral fibroblasts. Journal of Periodontal Research. 2019;54(1):33-45. <https://doi.org/10.1111/jre.12602>
19. Piloni A., Schmidlin P.R., Sahrman P., Sculean A., Rojas M.A. Effectiveness of adjunctive hyaluronic acid application in coronally advanced flap in Miller class I single gingival recession sites: a randomized controlled clinical trial. Clinical Oral Investigations. 2019;23(3):1133-1141. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2537-4>
20. Fujioka-Kobayashi M., Müller H.D., Mueller A., Lussi A., Sculean A., Schmidlin P.R., Miron R.J. In vitro effects of hyaluronic acid on human periodontal ligament cells. BMC Oral Health. 2017;17(1):44. <https://doi.org/10.1186/s12903-017-0341-1>
21. Fujioka-Kobayashi M., Schaller B., Kobayashi E., Hernandez M., Zhang Y., Miron R.J. Hyaluronic Acid Gel-Based Scaffolds as Potential Carrier for Growth Factors: An In Vitro Bioassay on Its Osteogenic Potential. Journal of clinical medicine. 2016;5(12):112. <https://doi.org/10.3390/jcm5120112>
22. Eliezer M., Imber J.C., Sculean A., Pandis N., Teich S. Hyaluronic acid as adjunctive to non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. Clinical Oral Investigations. 2019;23(9):3423-3435. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03012-w>
23. Casale M., Moffa A., Vella P., Sabatino L., Capuano F., Salvinelli B., Lopez M.A., Carinci F., Salvinelli F. Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review. International Journal of Immunopathology and Pharmacology. 2016;29(4):572-582. <https://doi.org/10.1177/0394632016652906>
24. Piloni A., Zeza B., Kuis D., Vrazic D., Domic T., Olszewska-Czyz I., Popova C., Kotsilkov K., Firkova E., Dermendzieva Y., Tasheva A., Orró G., Sculean A., Prpic J. Treatment of Residual Periodontal Pockets Using a Hyaluronic Acid-Based Gel: A 12 Month Multicenter Randomized Triple-Blinded Clinical Trial. Antibiotics (Basel). 2021;10(8):924. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080924>
25. Wang Y., Papagerakis S., Faulk D., Badyal S.F., Zhao Y., Ge L., Qin M., Papagerakis P. Extracellular Matrix Membrane Induces Cementoblastic/Osteogenic Properties of Human Periodontal Ligament Stem Cells. Frontiers in Physiology. 2018;9:942. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00942>
26. Sharma V., Gupta R., Dahiya P., Kumar M. Comparative evaluation of coenzyme Q<sub>10</sub>-based gel and 0.8% hyaluronic acid gel in treatment of chronic periodontitis. Journal of Indian Society of Periodontology. 2016;20(4):374-380. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.183097>
27. Olszewska-Czyz I., Kralik K., Prpic J. Biomolecules in Dental Applications: Randomized, Controlled Clinical Trial Evaluating the Influence of Hyaluronic Acid Adjunctive Therapy on Clinical Parameters of Moderate Periodontitis. Biomolecules. 2021;11(10):1491. <https://doi.org/10.3390/biom11101491>
28. Kitamura N., Yokota M., Kurokawa T., Gong J.P., Yasuda K. In vivo cartilage regeneration induced by a double-network hydrogel: Evaluation of a novel therapeutic strategy for femoral articular cartilage defects in a sheep model. Journal of Biomedical Materials Research Part A. 2016;104(9):2159-2165. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35745>
29. Gibbs S., Roffel S., Meyer M., Gasser A. Biology of soft tissue repair: gingival epithelium in wound healing and attachment to the tooth and abutment surface. European Cells and Materials. 2019;38:63-78. <https://doi.org/10.22203/eCM.v038a06>
30. Boink M.A., Roffel S., Breetveld M., Thon M., Haasjes M.S.P., Waaijman T., Schepers R.J., Blok C.S., Gibbs S. Comparison of advanced therapy medicinal product gingiva and skin substitutes and their in vitro wound healing potentials. Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine. 2018;12(2):e1088-e1097. <https://doi.org/10.1002/term.2438>
31. Wolff J., Farré-Guasch E., Sándor G.K., Gibbs S., Jager D.J., Forouzanfar T. Soft Tissue Augmentation Techniques and Materials Used in the Oral Cavity: An Overview. Implant dentistry. 2016;25(3):427-434. <https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000385>
32. Monsuur H.N., Boink M.A., Weijers E.M., Roffel S., Breetveld M., Gefen A., van den Broek L.J., Gibbs S. Methods to study differences in cell mobility during skin wound healing in vitro. Journal of Biomechanics. 2016;49(8):1381-1387. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2016.01.040>
33. Theocharis A.D., Skandalis S.S., Gialeli C., Karamanos N.K. Extracellular matrix structure. Advanced Drug Delivery Reviews. 2016;97:4-27. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.11.001>
34. Liang Y., He J., Guo B. Functional Hydrogels as Wound Dressing to Enhance Wound Healing. ACS nano. 2021;15(8):12687-12722. <https://doi.org/10.1021/acsnano.1c04206>
35. Surguchenko V.A., Ponomareva A.S., Kirsanova L.A., Skaleckij N.N., Sevastianov V.I. The cell-engineered construct of cartilage on the basis of biopolymer hydrogel matrix and human adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells (in vitro study). Journal of Biomedical Materials Research Part A. 2015;103(2):463-470. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35197>