

УДК 615.2:616.311.2-002:57.084.1

<https://doi.org/10.24959/cphj.20.1529>*Д. С. Орленко, Д. В. Литкін, А. Л. Загайко, В. К. Яковенко*

Національний фармацевтичний університет, Україна

## **ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТИ У СКЛАДІ КОМБІНОВАНИХ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У СТОМАТОЛОГІЇ**

Лікування захворювань пародонту є однією з найбільш важливих і складних проблем стоматології. Серед захворювань пародонту гінгівіт є найбільш розповсюдженою формою ураження навкол зубних тканин, що без належного лікування має схильність переходити в прогресуючу форму пародонтиту. Незважаючи на багаторічний досвід застосування сталих комбінацій антибактеріальних агентів у складі стоматологічних гелів, створення нових комбінованих препаратів з покращеними біофармацевтичними властивостями залишається актуальним завданням для фармацевтичного виробництва.

**Мета дослідження.** Дослідження ранозагоювальної дії гелю та визначення впливу присутності у складі гіалуронової кислоти на інтенсивність репаративного процесу.

**Матеріали та методи.** Ранозагоювальну активність нових об'єктів вивчали на моделі повношарової трафаретної рани. Досліджували препарати наносили щоденно один раз на добу в дозі 20 мг/см<sup>2</sup> до повного загоєння. Основними показниками верифікації ранозагоювальної дії препаратів були площа трафаретних ран, коефіцієнт швидкості загоєння і відсоткова кількість тварин із загоєними ранами.

**Результати.** Результати динаміки планіметричних показників показали, що з 4 та 7 доби лікування скорочення площі ран під впливом гелю з гіалуроновою кислотою відбувалося вірогідно ефективніше, ніж у групах, де застосовували гель без гіалуронату та препарат порівняння. Повна епітелізація ран у всіх тварин у групі, де застосовувався комбінований гель, спостерігалася на 14 добу порівняно з 21 добою в групі контролю.

**Висновки.** За репаративною дією стоматологічний гель з гіалуроновою кислотою не поступається препарату порівняння з метилурацилом та мірамистином та значно перевищує ефективність гелю без гіалуронату, що робить його перспективним об'єктом для поглибленого фармакологічного вивчення та подальшого клінічного впровадження.

**Ключові слова:** репаративна активність; гіалуронова кислота; гель; трафаретні рани

*D. S. Orlenko, D. V. Lytkin, A. L. Zagayko, V. K. Yakovenko**National University of Pharmacy, Ukraine*

### **The pharmacological substantiation of hyaluronic acid application in combined soft medicines in dentistry**

Treatment of periodontal disease is one of the most important and complex problems of dentistry. Among periodontal diseases, gingivitis is the most common form of damage to the periodontal tissues; without proper treatment it tends to develop into a progressive form of periodontitis. Despite many years of experience in the use of stable combinations of antibacterial agents in dental gels, the creation of new combined drugs with the improved biopharmaceutical properties remains an urgent task for pharmaceutical industry.

**Aim.** To study the wound-healing effect of the gel and determine the effect of the presence of hyaluronic acid in the composition on the intensity of the reparative process.

**Materials and methods.** The wound-healing activity of new objects was studied on the model of a full-layer stencil wound. The test drugs were applied daily once a day in the dose of 20 mg/cm<sup>2</sup> until complete healing. The main indicators of verification of the wound-healing effect of drugs were the area of stencil wounds, the rate of the healing rate and the percentage of animals with healed wounds.

**Results.** The results of the dynamics of planimetric parameters showed that from the 4th and 7th days of the treatment the reduction of the wound area under the effect of the gel with hyaluronic acid was probably more effective than in the groups where the gel without hyaluronate and the reference drug were used. Complete epithelialization of wounds in all animals in the group where the combined gel was used was observed on day 14 compared to day 21 in the control group.

**Conclusions.** By its reparative action the dental gel with hyaluronic acid is not inferior to the reference drug with methyluracil and miramistin and significantly exceeds the effectiveness of the gel without hyaluronate, which makes it a promising object for the in-depth pharmacological study and further clinical application.

**Key words:** reparative activity; hyaluronic acid; gel; stencil wounds

*Д. С. Орленко, Д. В. Литкін, А. Л. Загайко, В. К. Яковенко**Національний фармацевтичний університет, Україна*

### **Фармакологическое обоснование применения гиалуроновой кислоты в составе мягких лекарственных средств для стоматологии**

Лечение заболеваний пародонта является одной из наиболее важных и сложных проблем стоматологии. Среди заболеваний пародонта гингивит является наиболее распространенной формой поражения околозубных тканей,

который без надлежащего лечения имеет склонность переходить в прогрессирующую форму пародонтита. Несмотря на многолетний опыт применения устойчивых комбинаций антибактериальных агентов в составе стоматологических гелей, создание новых комбинированных препаратов с улучшенными биофармацевтическими свойствами остается актуальной задачей для фармацевтического производства.

**Цель исследования.** Исследование ранозаживляющего действия геля и определение влияния присутствия в составе гиалуроновой кислоты на интенсивность репаративного процесса.

**Материалы и методы.** Ранозаживляющую активность новых объектов изучали на модели трафаретной раны. Исследуемые препараты наносили ежедневно один раз в сутки в дозе 20 мг/см<sup>2</sup> до полного заживления. Основными показателями верификации ранозаживляющего действия препаратов были площадь трафаретных ран, коэффициент скорости заживления и процентное количество животных с зажившими ранами.

**Результаты.** Результаты динамики планиметрических показателей показали, что с 4 и 7 суток лечения сокращение площади ран под влиянием геля с гиалуроновой кислотой происходило достоверно эффективнее, чем в группах, где применяли гель без гиалуроната и препарат сравнения. Полная эпителизация ран у всех животных в группе, где применяли комбинированный гель, наблюдалась на 14 сутки по сравнению с 21 днем в группе контроля.

**Выводы.** По репаративному действию стоматологический гель с гиалуроновой кислотой не уступает препарату сравнения с метилурацилом и мирамистином и значительно превышает эффективность геля без гиалуроната, что делает его перспективным объектом для углубленного фармакологического изучения и дальнейшего клинического применения.

**Ключевые слова:** репаративная активность; гиалуроновая кислота; гель; трафаретные раны

Лікування захворювань пародонту є однією з найбільш важливих і складних проблем стоматології. Серед захворювань пародонту гінгівіт є найбільш розповсюдженою формою ураження навкол зубних тканин і зустрічається практично у всіх вікових груп пацієнтів; без належного лікування має схильність переходити в прогресуючу форму пародонтиту [1]. Сучасна терапія запальними захворюваннями пародонту спрямована на усунення патологічних процесів в зубодесневих карманах та регенерацію втрачених тканин пародонту з відновленням їх функцій. Такі напрямки лікування обумовлюють потребу в регулярному підтриманні пацієнтами гігієни ротової порожнини й застосуванні препаратів місцевої дії, що виявляють антимікробну й протизапальну активність [2].

Серед активних компонентів стоматологічних гелів для лікування та профілактики хвороб пародонту і слизової оболонки порожнини рота загальноновизнаним стандартом є метронідазол. У клінічній практиці використовуються гелі з метронідазолом або його комбінації з хлорогексидином, димексидом, ментолом та іншими речовинами з антисептичною або протизапальною дією. Незважаючи на багаторічний досвід застосування гелів з метронідазолом, створення нових комбінованих препаратів з покращеними біофармацевтичними властивостями залишається актуальним завданням для фармацевтичного виробництва [2, 3].

Серед додаткових антисептичних інгредієнтів у складі стоматологічних гелів мірамистин практично став альтернативою класичному хлорогексидину. Така тенденція в R&D секторі фармацевтичних розробок пов'язана з особливостями фармакодинаміки та більш сприятливим профілем безпеки мірамистину [4]. Порівняльні дослідження фармакологічних властивостей мірамисти-

ну і хлорогексидину показали різний характер їх впливу на місцевий імунітет ротової порожнини. Так, мірамистин стимулює синтез секреторного компоненту епітеліальними клітинами слизової оболонки порожнини рота, що сприяє збільшенню вмісту секреторного імуноглобуліну S-IgA. А хлорогексидин пригнічує синтез секреторного компоненту і зменшує концентрацію імуноглобуліну, що підвищує ризик виникнення рецидивів захворювання [5]. Таким чином, за рахунок супутніх властивостей мірамистин як антимікробний засіб є перспективним компонентом для розробки стоматологічних лікарських засобів.

Варто відзначити, що на тлі запальних захворювань пародонту під агресивним впливом гіалуронідаз ендогенного і бактеріального походження відбувається порушення обміну гіалуронової кислоти, що призводить до сповільнення швидкості проліферації і регенерації тканин ротової порожнини. Застосування препаратів гіалуронової кислоти дозволяє скоротити термін лікування запального процесу пародонту та усунути певні фактори, що спричиняють його розвиток. Серед стоматологічних лікарських засобів з гіалуроновою кислотою на світовому фармацевтичному ринку найбільш відомі «Генггель» (виробництва Ricerfarma s.r.l., Італія), «Гіадент» і «Гіадент бар'єр гель» (виробництва BioScience GmbH, Німеччина). Застосування цих препаратів створює оптимальні умови для регенерації тканин, зменшує інтенсивність запальних процесів, забезпечує захист пошкодженого епітелію слизової оболонки. Перспективність та потенціал препаратів на основі гіалуронової кислоти підтверджується великою кількістю клінічних досліджень ефективності їх застосування у пацієнтів зі стоматитами, гінгівітами та пародонтитами [6, 7, 8].

З огляду на вищезазначені світові тенденції на кафедрі промислової фармації та економіки ПКСФ Національного фармацевтичного університету був розроблений новий лікарський засіб у вигляді гелю, що містить комбінацію трьох активних фармацевтичних інгредієнтів: метронідазолу бензоату, мірамістину, гіалуронової кислоти. **Метою** роботи було дослідження ранозагоювальної дії гелю та визначення впливу присутності у складі гіалуронової кислоти на інтенсивність репаративного процесу.

### Матеріали та методи

Дослідження проводилося на 24 аутобредних ставозрілих щурах (самицях) масою 200-240 г віком 3,5-4 місяці, які впродовж експерименту утримувалися у віварії ННТЦ МБД НФаУ в стандартних умовах, що відповідають даному виду експериментальних тварин [9]. Дослідження виконувалося з дотриманням принципів біоетики, наведених у Директиві 2010/63/EU Ради ЄС «Про охорону тварин, яких використовують з науковою метою» (Брюссель, 2010) [10].

Ранозагоювальну активність нових об'єктів вивчали на моделі повношарової трафаретної рани [11]. Площинні рани відтворювали на попередньо депільованій ділянці шкіри у нарко-тизованих тварин в асептичних умовах; хірургічні рани були виконані площею 100 мм<sup>2</sup>.

Після відтворення модельної рани тварини були рандомізовані по групах по 6 тварин у кожній: група № 1 – негативний контроль (НК); група № 2, де використовували тест-зразок гелю з метронідазолом та мірамістином (ТЗ); група № 3, де використовували тест-зразок гелю з метронідазолом, мірамістином та гіалуроновою кислотою (ТЗ + ГК); група № 4, де використовували референтний зразок (РЗ).

Досліджувані препарати наносили щоденно один раз на добу тонким шаром в емпіричній дозі 20 мг/см<sup>2</sup> до повного загоєння [11]. Як препарат порівняння використано зареєстрований в Україні лікарський засіб із доведеною репаративною дією мазь метилурацил з мірамістином (ФФ «Дарниця»).

Основними показниками верифікації ранозагоювальної дії препаратів були площа трафаретних ран ( $S$ , мм<sup>2</sup>), коефіцієнт швидкості загоєння і відсоткова кількість тварин із загоєними ранами у порівнянні з контрольною групою. Ефективність препаратів вивчали у динаміці – 1, 4, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 та 21 доба лікування. Спостереження проводили до повного рубцювання ран.

Площу вимірювали методом Л. Н. Попової, прикладаючи до рани прозорий трафарет, і вираховували площу ран ( $y$  мм<sup>2</sup>), а характер загоєння ран оцінювали за наявності набряку та

гіперемії у динаміці [12]. Коефіцієнт швидкості загоєння рани ( $V$ ) вираховували за формулою:

$$V = (S_{\text{макс}} - S_{\text{досл}}) / S_{\text{макс}}$$

де:  $S_{\text{макс}}$  – максимальна площа ран (1-й день лікування), мм<sup>2</sup>;

$S_{\text{досл}}$  – площа рани в день вимірювання, мм<sup>2</sup>.

Отримані результати виражали через середнє значення ( $M$ ) та його помилку ( $SEM$ ). Порівняння між досліджуваними групами проводили за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні та альтернативного методу – кутового перетворення Фішера ( $\varphi$ ). Відмінності між досліджуваними групами вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ . Для статистичної обробки використали базовий пакет програм Statistica 6 і Excel 2007.

### Результати та їх обговорення

Через 1 добу після відтворення трафаретних ран тварин рандомізували по групах за площею ранового дефекту, який був у межах 119,33-123,50 мм<sup>2</sup>. Процес загоєння рани завжди супроводжується природною запальною реакцією (гіперемією та набряком), яка в нормі спостерігається впродовж декількох днів [12]. У всіх тварин дослідних груп спостерігали гіперемію та набряк.

У тварин, яких лікували дослідними зразками, виразність клінічних ознак була меншою, ніж у контрольній групі, про що свідчило відділення ексудату з рани вже на 2-3 добу. На 5 добу клінічні ознаки були менш вираженими: зменшувалися гіперемія та набряк, ексудат вже не відділявся. Тварини були активними, мали кращий апетит. Уже на 9 день у тварин, яких лікували стоматологічним гелем ТЗ + ГК, спостерігали відходження струпу, під яким була помітна грануляційна тканина. У групі тварин, яких лікували гелем ТЗ + ГК, епітелізація ран у 100 % щурів спостерігалася на 14 добу експерименту; в групі тварин, яких лікували гелем ТЗ без гіалуронової кислоти, – на 19 добу, препаратом порівняння – на 17 добу, у групі негативного контролю – лише на 21 добу.

Аналіз планіметричних показників (табл.) продемонстрував, що на 7 добу експерименту площа ран помітно зменшувалася: в групі ТЗ на 21 %, в групі ТЗ + ГК на 44 %. Паралельно зі зменшенням площі рани швидкість загоєння ран зростала в 2-4 рази щодо контрольної групи.

Слід зазначити, що активні репаративні процеси, які відбувалися під впливом досліджуваних препаратів, приводили до більш швидкого рубцювання трафаретних ран, починаючи з 11 дня лікування порівняно з тваринами контрольної групи, де рубцювання почалося на 17-й день. Найбільш інтенсивно процес рубцювання відбувався під впливом гелю з гіалуроновою кислотою:

Таблиця

**Динаміка планіметричних показників у щурів з трафаретними ранами при лікуванні тест-срезками стоматологічних гелів і препаратом порівняння, n=6, (M ± SEM)**

Доба експерименту	Показники	Контроль	Гель без ГК	Гель з ГК	Метилурацил з мірамістином
Вживання, %	-	100	100	100	100
Вихідні дані	S <sub>вихідн</sub> мм <sup>2</sup>	123,5 ± 5,25	122,50 ± 4,38	119,33 ± 3,00	120,50 ± 6,83
4 доба	S <sub>загр</sub> мм <sup>2</sup>	115,17 ± 4,9	110,33 ± 4,04	98,67 ± 3,63*	101,50 ± 6,65
	V <sub>загр</sub> мм <sup>2</sup> /добу	0,07	0,10	0,17	0,16
7 доба	S <sub>загр</sub> мм <sup>2</sup>	109,33 ± 5,17	97,33 ± 4,91***	66,67 ± 7,99*/**	90,67 ± 6,11
	V <sub>загр</sub> мм <sup>2</sup> /добу	0,11	0,21	0,44	0,25
10 доба	S <sub>загр</sub> мм <sup>2</sup>	97,33 ± 3,30	85,67 ± 7,64***	33,83 ± 5,38*/**	67,33 ± 8,02*
	V <sub>загр</sub> мм <sup>2</sup> /добу	0,21	0,30	0,72	0,44
11 доба	S <sub>загр</sub> мм <sup>2</sup>	91,83 ± 3,27	72,17 ± 8,67***	15,83 ± 6,01*/**	50,17 ± 11,11*
	V	0,26	0,41	0,87	0,58
	% тварин з рубцями	-	-	33,4 % (2/6)	-
12 доба	S <sub>загр</sub> мм <sup>2</sup>	85,67 ± 3,09	55,83 ± 10,80*/***	8,83 ± 6,21*	36,86 ± 11,67*
	V	0,31	0,54	0,93	0,69
	% тварин з рубцями	-	-	66,7 % (4/6)	-
13 доба	S <sub>загр</sub> мм <sup>2</sup>	81,67 ± 2,97	41,00 ± 11,54*/***	1,00 ± 1,00*	21,33 ± 10,24*
	V	0,34	0,67	0,99	0,82
	% тварин з рубцями	-	-	83,3 % (5/6)	33,4 % (2/6)
14 доба	S <sub>загр</sub> мм <sup>2</sup>	76,83 ± 2,90	28,17 ± 9,61*/***	0,00 ± 0,00*	11,83 ± 7,68*
	V	0,38	0,77	1,0	0,90
	% тварин з рубцями	-	16,7 % (1/6)	100 % (6/6)	50 % (3/6)
15 доба	S <sub>загр</sub> мм <sup>2</sup>	69,33 ± 2,63	17,50 ± 7,49*	-	7,33 ± 5,31*
	V	0,44	0,86	-	0,94
	% тварин з рубцями	-	33,4 % (2/6)	-	66,7 % (4/6)
16 доба	S <sub>загр</sub> мм <sup>2</sup>	53,00 ± 6,78	9,00 ± 4,72*	-	2,67 ± 2,67*
	V	0,57	0,93	-	0,98
	% тварин з рубцями	-	50 % (3/6)	-	83,3 % (5/6)
17 доба	S <sub>загр</sub> мм <sup>2</sup>	40,33 ± 8,33	4,00 ± 3,11*	-	0,00 ± 0,00*
	V	0,67	0,97	-	1,0
	% тварин з рубцями	16,7 % (1/6)	66,7 % (4/6)	-	100 % (6/6)
18 доба	S <sub>загр</sub> мм <sup>2</sup>	29,67 ± 6,32	1,33 ± 1,33*	-	-
	V	0,76	0,99	-	-
	% тварин з рубцями	16,7 % (1/6)	83,3 % (5/6)	-	-
19 доба	S <sub>загр</sub> мм <sup>2</sup>	14,00 ± 4,59	0,00 ± 0,00*	-	-
	V	0,89	1,0	-	-
	% тварин з рубцями	33,4 % (2/6)	100 % (6/6)	-	-
20 доба	S <sub>загр</sub> мм <sup>2</sup>	3,83 ± 2,43	-	-	-
	V	0,97	-	-	-
	% тварин з рубцями	50 % (3/6)	-	-	-
21 доба	S <sub>загр</sub> мм <sup>2</sup>	0,00 ± 0,00	-	-	-
	V	1,0	-	-	-
	% тварин з рубцями	100 % (6/6)	-	-	-

Примітки:

- \* – значення достовірне відносно групи контролю (критерій Манна-Уїтні);
- \*\* – значення достовірне відносно препарату порівняння метилурацил із мірамістином (критерій Манна-Уїтні);
- \*\*\* – значення достовірне відносно групи препарату з ГК (критерій Манна-Уїтні);
- S – площа трафаретних ран, мм<sup>2</sup>;
- V – швидкість загоєння трафаретних ран, ум. од.;
- n – кількість тварин у кожній групі.

на 11 день повна епітелізація спостерігалася у 2 з 6 тварин, на 12 день – у 4/6, на 14 день – у 100 % тварин.

Порівнюючи динаміку планіметричних показників між дослідними групами необхідно відмітити, що з 4 та 7 доби лікування скорочення площі ран під впливом гелю ТЗ+ГК відбувалося вірогідно ефективніше, ніж у групах, де застосовували гель ТЗ без гіалуронової кислоти та препарат порівняння відповідно.

#### ВИСНОВКИ

Отримані за результатами дослідження дані позитивної динаміки планіметричних показників на моделі трафаретних ран у щурів показали виражену ранозагоювальну дію обох тест-

зразків, що обумовлено зменшенням ризику інфікування та пригніченням розповсюдження інфекції. Однак стоматологічний гель з гіалуроновою кислотою, вочевидь, сприяє більш швидкій ліквідації процесів запалення та скороченню площі ранового дефекту.

Таким чином, за репаративною дією стоматологічний гель з гіалуроновою кислотою не поступається препарату порівняння з метилурацилом та мірамістином та значно перевищує ефективність гелю без гіалуронату, що робить його перспективним об'єктом для поглибленого фармакологічного вивчення та подальшого клінічного впровадження.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### Перелік використаних джерел інформації

1. Білоклицька, Г. Ф. Застосування препарату гіалуронової кислоти в комплексному лікуванні хворих на хронічний катаральний гінгівіт / Г. Ф. Білоклицька, Т. Д. Центіло, К. Ю. Афанасенко // Современная стоматол. – 2013. – № 5. – С. 28–32.
2. Treatment modalities and evaluation models for periodontitis / M. Tariq, Z. Iqbal, J. Ali et al. // Int. J. Pharm. Investig. – 2012. – № 2 (3). – P. 106–122. <https://doi.org/10.4103/2230-973x.104394>
3. In vitro/in vivo performance study of new metronidazole periodontal gel formulations / A. Ciurba, L. Lazăr, P. Antonoaea et al. // Farmacia. – 2015. – Vol. 63 (1). – P. 11–19.
4. Изучение эффективности и безопасности применения антимикробных средств / В. В. Багаева, В. М. Попова, Г. С. Пашкова и др. // Исследования и практика в медицине. – 2015. – № 2 (3). – P. 35–42. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2015-2-3-35-42>
5. Аванесов, А. М. Сравнительная оценка иммунологической эффективности препаратов мирамистин и хлоргексидин у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести / А. М. Аванесов, Г. К. Калантаров // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=9516>
6. Hyaluronan in non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review / K. I. Bertl, C. Bruckmann, P. E. Isber et al. // Clin. Periodontol. – 2015. – № 42 (3). – P. 236–246. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12371>
7. Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review / M. Casale, A. Moffa, P. Vella et al. // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2016. – № 29 (4). – P. 572–582. <https://doi.org/10.1177/0394632016652906>
8. Тарасенко, С. В. Препараты на основе гиалуронової кислоти для лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / С. В. Тарасенко, О. И. Кулага // Рос. стоматол. журн. – 2016. – № 20 (6). – P. 340–343.
9. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдинова. – К : Авіценна, 2002. – 156 с.
10. Directive (EU) 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 On the Protection of Animals Used for Scientific Purposes // Official J. of the European Union. – 2010. – № 276. – P. 33–79.
11. Експериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран: метод. рек. / Л. В. Яковлева, О. В. Ткачова, Я. О. Бутко, Ю. Б. Лар'яновська. – Х. : НФаУ, 2013. – 52 с.
12. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. чл.-кор. НАМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.

#### References

1. Biloklytska, H. F., Tsentilo, T. D., Afanasenko, K. Yu. (2013). Zastosuvannia preparatu hialuronovoi kysloty v kompleksnomu likuvanni khvorykh khronichnym kataralnym hinhivitom. *Sovremennaya stomatolohyya*, 5, 28–32.
2. Sahni, J., Talegaonkar, S., Tariq, M., Ahmad, Z., Ali, J., Baboota, S., & Iqbal, Z. (2012). Treatment modalities and evaluation models for periodontitis. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 2(3), 106. <https://doi.org/10.4103/2230-973x.104394>.
3. Ciurba, A., Lazăr, L., Antonoaea, P., Georgescu, A., Vari, C-E., Todoran, N. (2015). In vitro/in vivo performance study of new metronidazole periodontal gel formulations. *Farmacia*, 63, 11–19.
4. Bagaeva, V. V., Popova, V. M., Pashkova, G. S., Isadzhanyan, K. E., Nikitin, V. V., & Zhilenkov, E. L. (2015). The study the efficacy and safety of antimicrobial agents. *Research'n Practical Medicine Journal*, 2(3), 35–42. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2015-2-3-35-42>
5. Avanesov, A. M., Kalantarov, G. K. (2013). Sravnitelnaia otsenka immunologicheskoi effektivnosti preparatov miramistin i khlorgeksidin u patcientov s khronicheskim generalizovannym parodontitom legkoi stepeni tiazhesti. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*, 4. [Electronic resource]. – Available at: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=9516>
6. Bertl, K., Bruckmann, C., Isberg, P-E., Klinge, B., Gotfredsen, K., & Stavropoulos, A. (2015). Hyaluronan in non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(3), 236–246. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12371>

7. Casale, M., Moffa, A., Vella, P., Sabatino, L., Capuano, F., Salvinelli, B., ... Salvinelli, F. (2016). Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 29(4), 572–582. <https://doi.org/10.1177/0394632016652906>.
8. Tarasenko, S. V., Kulaga, O. I. (2016). Preparaty na osnove gialuronovoi kisloty dlia lecheniia patientov s khronicheskim generalizovannym parodontitom. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal*, 20(6), 340–343.
9. Kozhem'yakin, Yu. M., Khromov, O. S., Filonenko, M. A., Sayfetydyanova, H. A. (2002). *Naukovo-praktychni rekomendatsiyi z utrymannya laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy*. Kyiv: Avitsenna, 156.
10. Directive (EU) 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010. (2010). On the Protection of Animals Used for Scientific Purposes. *Official Journal of the European Union*, 276, 33–79.
11. Yakovlyeva, L. V., Tkachova, O. V., Butko, Ya. O., Laryanovska, Yu. B. (2013). *Eksperymentalne vyvchennya novykh preparativ dlya mistsevoho likuvannya ran. Metodychni rekomendatsiyi*. Kharkiv, NFaU, 52.
12. Stefanov, O. V. (Ed.). (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv*. Kyiv: Avitsenna, 528.

---

*Відомості про авторів / Information about authors / Сведения об авторах*

**Орленко Д. С.**, аспірант кафедри промислової фармації та економіки, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0003-4153-9881>). E-mail: [dmitryorlenko@gmail.com](mailto:dmitryorlenko@gmail.com)

**Orlenko D. S.**, postgraduate student of the Department of Industrial Pharmacy and Economics, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0003-4153-9881>). E-mail: [dmitryorlenko@gmail.com](mailto:dmitryorlenko@gmail.com)

**Орленко Д. С.**, аспирант кафедры промышленной фармации и экономики, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0003-4153-9881>). E-mail: [dmitryorlenko@gmail.com](mailto:dmitryorlenko@gmail.com)

**Люткін Д. В.**, кандидат біологічних наук, заступник директора Навчально-наукового інституту прикладної фармації, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-4173-3046>). E-mail: [d.v.lytkin@gmail.com](mailto:d.v.lytkin@gmail.com)

**Lutkin D. V.**, Candidate of Biology (Ph.D.), deputy director of the Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0002-4173-3046>). E-mail: [d.v.lytkin@gmail.com](mailto:d.v.lytkin@gmail.com)

**Льткин Д. В.**, кандидат биологических наук, заместитель директора Учебно-научного института прикладной фармации, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0002-4173-3046>). E-mail: [d.v.lytkin@gmail.com](mailto:d.v.lytkin@gmail.com)

**Загайко А. Л.**, доктор біологічних наук, професор, проректор з науково-педагогічної роботи, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-2226-976X>). E-mail: [zagayko@nuph.edu.ua](mailto:zagayko@nuph.edu.ua)

**Zagayko A. L.**, Doctor of Biology (Dr. habil.), professor, vice-rector for Scientific and Pedagogical work, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0002-2226-976X>). E-mail: [zagayko@nuph.edu.ua](mailto:zagayko@nuph.edu.ua)

**Загайко А. Л.**, доктор биологических наук, профессор, проректор по научно-педагогической работе, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0002-2226-976X>). E-mail: [zagayko@nuph.edu.ua](mailto:zagayko@nuph.edu.ua)

**Яковенко В. К.**, доктор фармацевтичних наук, професор кафедри промислової фармації та економіки, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-9348-7764>). E-mail: [v.iakovenko@gmail.com](mailto:v.iakovenko@gmail.com)

**Yakovenko V. K.**, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Industrial Pharmacy and Economics, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0002-9348-7764>). E-mail: [v.iakovenko@gmail.com](mailto:v.iakovenko@gmail.com)

**Яковенко В. К.**, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры промышленной фармации и экономики, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0002-9348-7764>). E-mail: [v.iakovenko@gmail.com](mailto:v.iakovenko@gmail.com)

*Адреса для листування:* 61001, м. Харків, майдан Захисників України, 17, кафедра промислової фармації та економіки ІПКСФ НФаУ. Тел. (057) 7325853. E-mail: [v.iakovenko@gmail.com](mailto:v.iakovenko@gmail.com)

*Mailing address:* 17, sq. Zahisnukiv Ukrainu, Kharkiv, 61001, Ukraine, Department of Industrial Pharmacy and Economics, National University of Pharmacy, +380 577325853. E-mail: [v.iakovenko@gmail.com](mailto:v.iakovenko@gmail.com)

*Адрес для переписки:* 61001, г. Харьков, пл. Защитников Украины, 17, кафедра промышленной фармации и экономики ИПКСФ НФаУ. (057) 7325853. E-mail: [v.iakovenko@gmail.com](mailto:v.iakovenko@gmail.com)