

Лікування захворювань скронево-нижньощелепного суглоба препаратами гіалуронової кислоти

Огляд літератури. Частина I

Treatment of Diseases of the Temporomandibular Joint with Hyaluronic Acid. Review of References. Part I

Воловар О.С., к.мед.н., доц.,
Маланчук В.О., чл.-кор. НАМН
України, д.мед.н., проф.,
Крижанівська О.О., ас.
каф. хірургічної стоматології та
щелепно-лицевої хірургії,
Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця
Volovar O.S., PhD, Ass. Prof.,
Malanchuk V.A., Corresponding
Member of NAMS of Ukraine,
DMD, Prof.,
Kryzhanivska O.A., Prof. Ass.,
Surgery Stomatology and Maxillofacial
Surgery Department
O.O. Bogomolets National
Medical University

Адреса для кореспонденції:
Воловар Оксана Степанівна
e-mail: osvolovar@ukr.net

Мета: Обґрунтувати доцільність застосування препаратів гіалуронової кислоти (ГК) у комплексному лікуванні дегенеративно-дистрофічних захворювань скронево-нижньощелепного суглоба (СНЩС). **Методи:** Проведено огляд літератури з виявленням можливості використання препаратів ГК для лікування захворювань СНЩС, показань та протипоказань. Розглянуто структуру та функції ГК, її дію на рівні макро- та мікрогомеостазу тканин ураженого суглоба. Вивчено стан сучасних фармакологічних препаратів ГК, основні концепції та напрямки розробок. **Результати:** Досліджено структуру та дію ГК, її вплив на процеси репарації ушкодженої кістки та відновлення суглобового хряща, а також позитивні віддалені результати лікування пацієнтів із захворюваннями СНЩС. **Висновки:** З огляду на ефективність ГК у хворих на остеоартроз суглобів, доцільно застосовувати внутрішньосуглобові ін'єкції препаратів ГК для лікування дегенеративно-дистрофічних захворювань СНЩС.

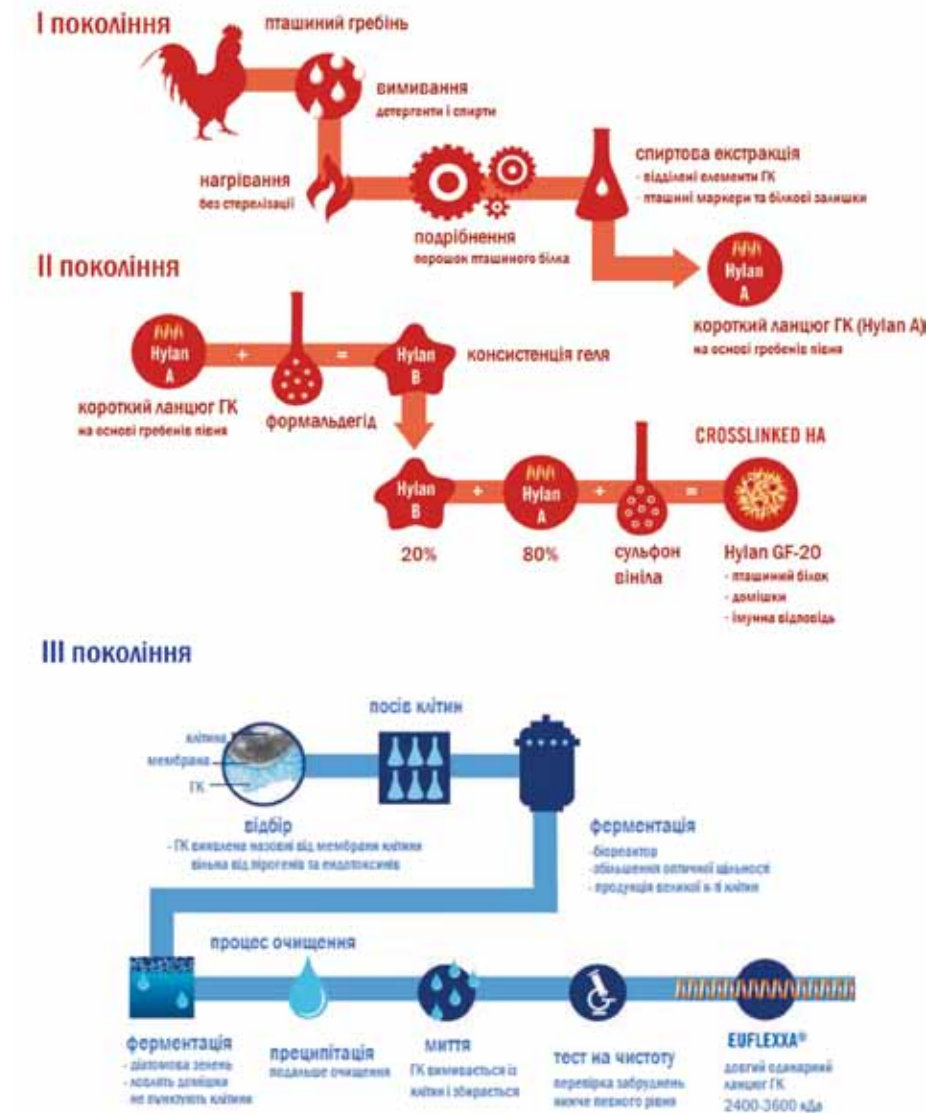
Ключові слова: гіалуронова кислота, скронево-нижньощелепний суглоб, остеоартроз.

Purpose: To substantiate expediency of using of the hyaluronic acid (HA) for complex treatment of the degenerative-dystrophic temporomandibular joint (TMJ) diseases. **Methods:** Literature review of possibility of using of the HA preparations for TMJ diseases treatment, indications and contraindications were performed. Structure and function of the HA, it action on tissues of the injured joint, concerning to the range of macro- and microhomeostasis, were examined. State of the modern pharmaceutical HA preparations, general concepts and directions of the developments at this area were studied. **Results:** Investigations of the HA structure and it's action, influence on reparation processes of the injured bone and recovery of cartilage of the joint, and also positive long-term results of the patient's treatment with TMJ diseases. **Conclusions:** Intraarticular drug delivery of the HA preparations should be use for treatment of the degenerative-dystrophic TMJ diseases, considering of efficiency of the HA at the patients with osteoarthritis.

Key words: hyaluronic acid, temporomandibular joint, osteoarthritis.

Попри великий спектр існуючих препаратів і методів, лікування дегенеративно-дистрофічних захворювань скронево-нижньощелепного суглоба (СНЩС) залишається актуальною проблемою сьогодення. Складність зумовлена не тільки поліетіологічністю цієї патології, а й непростою будовою та біомеханікою СНЩС [47]. Передумовою розвитку захворювань СНЩС є аномалії прикусу, патологічна стертість твердих тканин зубів, захворювання пародонта, порушення оклюзійних співвідношень, прояви дисплазії СТ [36, 43, 30]. Незважаючи на гетерогенність дегенеративних захворювань суглоба, відзначається однотипність біохімічних змін, що призводять до подальшого прогресування захворювання з порушенням механічної стійкості пошкодженого суглоба та розвитку вторинного хронічного запального процесу в синовіальній оболонці та периартикулярних тканинах, структурних змін субхондральної кістки [3, 40, 50].

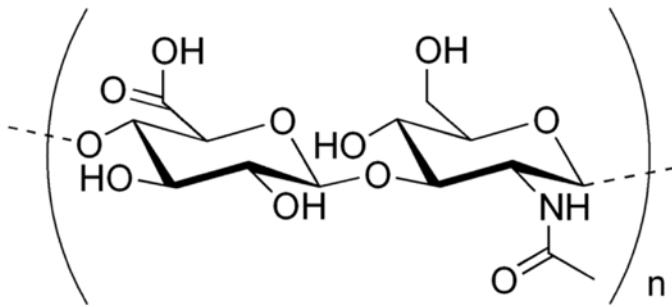
Тканини СНЩС, переважно мезенхімальні, складаються з колагену різних типів (I, II, V, IX). Суглобові поверхні вкриті гіаліновим хрящем, а суглобовий диск утворений грубоволокнистою тканиною. Зважаючи на специфічну будову, диск не здатен до значних структурно-функціональних перебудов, у нього немає камбіальних елементів, тому відновлення анатомічної форми відбувається завдяки рубцюванню, а джерелом фіброзної тканини є зв'язки. Неповна регенерація суглобового диска при подальших навантаженнях призводить до розвитку вторинного остеоартрозу [33]. Генетична неповноцінність сполучнотканинних елементів призводить до змін колагену на ультраструктурному та біохімічному рівнях, порушується організація фібрил, це змінює організацію матриксу, впливає на нормальне функціонування суглобового хряща, призводить до втрати його пружних властивостей, знижує міцність зв'язок і капсули СНЩС, стійкість до деформацій. Хон-



Мал. 1. Відмінності виробництва препаратів гіалурованої кислоти різних поколінь, за даними Courtesy of Ferring Pharmaceuticals, 2009

дроцити гіалінового хряща чутливі до змісту протеогліканів у навколишньому матриксі хряща та швидко реагують на їхні зміни. Стан хряща залежить від рівноваги між анаболічними та катаболічними процесами у тканинах суглоба, інтенсивність катаболічних процесів посилюють цитокіни, циклооксигеназа-2, металопротеїнази, які продукують хондроцити і клітини синовіальної оболонки та субхондральної кістки [3, 50]. Запалення приєднується у вигляді реактивного синовііту або має безсимптомний перебіг, з прогресуванням змін у м'якотканинних елементах СНЩС до процесу неминуче долучається кісткова тканина – розвивається остеоартроз [35, 36].

Синовіальна рідина, що міститься в порожнині суглоба, через свою пружність і в'язкість, зумовлює здатність елементів СНЩС поглинати та розподіляти механічні навантаження. Розпочаті у 60-х рр. ХХ ст. вивчення цих властивостей дозволили встановити чітку кореляцію між збереженням синовіальною рідиною механічних характеристик і концентрацією в ній гіалуронової кислоти (ГК), її молекулярною масою. Виявили, що ГК проникає до капсули суглоба і зв'язки, забезпечуючи їхні механічні властивості, чинить захисну дію на колагенові волокна та клітинні структури. У здорових осіб після 25 років пружність та в'язкість синовіальної рідини знижу-



Мал. 2. Хімічна структура гіалуронової кислоти

ються. При остеоартрозі міжмолекулярні взаємодії компонентів синовію порушуються, зменшується молекулярна маса та концентрація ГК [41, 40]. Усе це призвело до створення у 1970 р. концепції «в'язко-еластичної підтримки» синовіальних суглобів і стало поштовхом до виробництва препаратів ГК [13, 40].

Сьогодні є кілька поколінь виробництва ГК: від екстракції із біоматеріалів до отримання методом біологічної

ферментації [22] (мал. 1). Препарати ГК залежно від маси гіалуронату, що входить до їхнього складу, бувають низько- (500–750 кДа), середньо- (1,5–4,0 МДа) чи високомолекулярні (до 6 МДа). Аналіз дослідницьких робіт із медико-біологічної ефективності доводить перевагу препаратів гіалуронової кислоти із високою чи середньою молекулярною масою від 1000 кДа до 4 МДа [1, 29, 31, 50]. Перші препарати апірогенної ГК для

офтальмології з молекулярною масою понад 2 МДа отримали методом екстракції із біоматеріалів (1968–1970 рр.), однак при їхньому застосуванні виникала значна кількість запальних реакцій, тому 1970 р. розробили *monkey vitreous test* для визначення «запальної» фракції та хемотаксичного агента, який проходять усі препарати ГК до потрапляння на фармацевтичний ринок. Створення еталону препаратів ГК для застосування у медицині відбулося після відокремлення «запальної» фракції (IF-NaHA) в отриманому гіалуронаті від «незапальної» (NIF-NaHA). Вперше препарати 1% ГК NIF-NaHA (*Healon* для офтальмології та *Hyalartil-Vet* для внутрішньосуглобового введення (Швеція) використали у ветеринарії, згодом *Healon* пройшов клінічні випробування на людях: дворазове введення у 200 колінних і 22 кульшових суглоби при остеоар-

Таблиця 1. Препарати гіалуронату, розглянуті в Кокранівському систематичному огляді (Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL))

Торгова назва	Синоніми	Молекулярна маса	Технологія отримання	Країна-виробник
Adant	—	900 кДа	біотехнологічний процес	Іспанія
Arthrum H	—	дані відсутні	дані відсутні	Франція
Artz	Artzal, Supartz	620—1170 кДа	із гребенів півня	Японія
BioHy	Arthrease, Euflexxa, Nuflexxa	2400—3600 кДа	біотехнологічний процес на основі бактеріального синтезу	Ізраїль
Durolane	—	дані відсутні (1% перехресно зв'язаних молекул)	біотехнологічний процес на основі синтезу стрептококами	Швеція
Fermathron	—	дані відсутні	методом бактеріальної ферментації	Німеччина
Hyalgan	Hyalart, Polyreumin, Replasyn	500—730 кДа	із гребенів півня	Італія
Hylan G-F 20	Synvisc	6000 кДа	із гребенів півня	США
Suvenyl	NRD-101	1900—2500 кДа	методом бактеріальної ферментації	Японія
Orthovisc	—	1000—2900 кДа	із гребенів півня	США, Туреччина
Ostenil	—	750—2500 кДа	методом бактеріальної ферментації	Швейцарія, Аргентина
	SLM-10	дані відсутні	методом бактеріальної ферментації	Дані відсутні
Suplasyn	—	дані відсутні	методом бактеріальної ферментації	Канада, Ірландія
Synject	—	дані відсутні	дані відсутні	Індія
Go-On	—	1400 кДа	методом бактеріальної ферментації	Італія

трозі різного ступеня [40]. Незадовго отримали перші препарати ГК безпосередньо для внутрішньосуглобових ін'єкцій: Artz («Seikagaku and Kaken», Японія, 1987) і Hyalgan («Fidia», Італія, 1988), при цьому рекомендували п'ятиразове введення з інтервалом в один тиждень [40, 22]. На сучасному світовому фармацевтичному ринку представлено різні препарати гіалуронової кислоти, зокрема вітчизняного виробництва – Куріозин, Гіалуаль-артро (табл. 1) [34].

Внутрішньосуглобова ін'єкційна терапія препаратами ГК входить до списку заходів, рекомендованих ВООЗ при лікуванні остеоартрозу з 2003 р. Курс ін'єкційної терапії гіалуронатом слід розпочинати через 2–3 дні після зникнення внутрішньосуглобового випоту, що свідчить про наявність запального процесу в суглобі та потребує попередньої протизапальної терапії (частіше нестероїдними протизапальними препаратами). Необхідність та можливість повторення курсу лікування визначається у процесі клініко-діагностичного динамічного спостереження пацієнта [40].

Будова та функції гіалуронової кислоти

Гіалуронова кислота (гіалуронат, гіалуронан) (мал. 2) – високомолекулярний біополімер – нессульфатований глікозаміноглікан (ГАГ), що входить до складу сполучної, епітеліальної, нервової тканин. Назву (від грец. *hyalos* – склоподібний) та уронова кислота 1934 р. запропонували К. Мейер і Дж. Палмер, які вперше виділили кислоту із склоподібного тіла ока [17]. Оскільки молекула в організмі зазвичай знаходиться в проміжній поліаніонній формі, більшість авторів вважають коректнішим застосування терміну «гіалуронан» [21].

Хімічну структуру ГК визначили у 1950-х рр. у лабораторії К. Мейєра, як полімер, який складається із залишків D-глюкуронової кислоти та N-ацетил-

D-глюкозаміну, з'єднаних почергово β-1,4- та β-1,3-глікозидними зв'язками (мал. 2). Молекула ГК енергетично стабільна завдяки стереохімії її складових дисахаридів (об'ємні замісники піранозного кільця перебувають у вигідніших положеннях, а менші за розміром атоми водню займають менш вигідні аксіальні позиції). Вона може містити до 25 тис. таких дисахаридних ланок. Природна ГК має молекулярну масу (довжина ланцюга) від 5000 до 20 000 000 Да. Середня молекулярна маса полімера, що міститься в синовіальній рідині людини становить 3140 000 Да [23, 25]. У людини вагою 70 кг у середньому міститься близько 15 грамів ГК, третина якої щодня розщеплюється та синтезується [24]. ГК міститься в багатьох тканинах і біологічних рідинах (склоподібне тіло, хрящ, кістка, сухожилля, шкіра, пухка сполучна тканина (СТ), аорта, синовіальна рідина, слина тощо), є одним із основних компонентів позаклітинного матриксу. Біосинтез протеогліканів, зокрема ГК, як і інших позаклітинних елементів СТ, відбувається в фібробластах, їхніх спеціалізованих формах (хондробластах, остеобластах, кератобластах, синовіальних клітинах) та гладких м'язах [45].

Функціональне значення ГК визначається її властивостями, структурою молекули та співвідношенням до волокнистих компонентів. Іонообмінна активність ГАГ (ГК) як поліаніонів підтримує трофічну функцію СТ. Завдяки цим властивостям забезпечується транспорт солей, води, амінокислот і ліпідів, особливо в безсудинних тканинах: клапанах серця, стінці судин, хрящах, рогівці тощо. Гідродинамічна функція можлива завдяки просторовій будові ГАГ, оскільки молекули утворюють своєрідне переплетене молекулярне «сито», що регулює дифузію води, низькомолекулярних продуктів живлення та обміну. Порушення пористості цього «фільтра», наприклад, при віковій зміні співвідношення ГК і хондроїтинсульфатів у стінках судин є од-

ним із чинників розвитку атеросклерозу. Зважаючи на таку структуру, ГК є відмінним способом транспортування інших лікарських засобів у місця патології, застосовується для контролю дозованого вивільнення препарату, бере участь у проліферації та міграції клітин, регулює процеси їхнього росту та диференціювання, забезпечуючи репаративну функцію СТ [45, 11].

ГАГ із протеогліканами та глікопротеїнами відіграють провідну роль у фібрилогенезі. Залежно від їхньої локальної концентрації на клітинній поверхні фібробластів і в різних ділянках міжклітинного простору, якісного складу, співвідношення сульфатованих і нессульфатованих ГАГ і глікопротеїнів, а також співвідношення неколагенових речовин і колагену посилюється чи гальмується агрегація молекул колагену, визначається довжина, діаметр і орієнтація фібрил. Оскільки всі перераховані компоненти, а також ферменти, що їх деградують, секретують фіброласти, то клітини на основі генетичної програми та системи зворотних зв'язків можуть синхронізувати синтез цих речовин і змінювати їх у динаміці росту та старіння сполучної тканини [45]. Механічні властивості тканин (хрящ, кістка, клапани серця та вен, шкіра, судини) забезпечує склад і просторова структура комплексів ГК із білками, від цього залежить міцність, пружність та обсяг тканин. ГК є важливим компонентом суглобового хряща, зокрема СНЩС, оскільки є оболонкою кожного хондроцита, входить до складу компонентів основної міжклітинної речовини хрящової тканини – хондромукоїду разом із білками та ліпідами. Під час з'єднання ГК з мономерами агрекану за наявності білка в хрящі формуються великі негативно заряджені агрегати, що поглинають воду та відповідають за пружно-еластичні властивості хряща, його стійкість до компресії. З віком молекулярна маса ГК у хрящі зменшується, при цьому її загальний вміст зростає [10, 37, 20].

ГК входить до складу шкіри, бере участь у регенерації тканин, загоєнні ран, формуванні рубців. При нанесенні на рану препаратів, що містять ГК, вони утворюють шар, який не тільки механічно перешкоджає проникненню патогенних мікроорганізмів у рану, а й активно сприяє процесу загоєння [2, 14]. Оскільки процеси фібрилогенезу генетично детерміновані, формування колагенових структур та їхня просторова орієнтація у різних осіб відбуваються неоднаково. Іноді, внаслідок швидких темпів розвитку СТ, не відбувається координований у просторі та часі синтез ГК, ГАГ, глікопротеїнів, що призводить до утворення неспецифічних рубцево-фіброзних структур [45]. При надмірному впливі на шкіру ультрафіолету, що спричиняє її запалення, в клітинах дерми припиняється синтез ГК, зростає швидкість її розпаду. З віком кількість ГК зменшується, шкіра

стає в'ялою (процес природного старіння), однак при введенні препаратів ГК у підшкірну клітковину, завдяки властивості ГК утримувати воду, шкіра набуває еластичності і пружності [5, 12]. Кількісні та якісні особливості ГАГ є одним із факторів, що блокують чи запускають механізми мітозу, їм надають великого значення у клітинній взаємодії, контактному пригніченні, захисті рецепторів на клітинній поверхні [45]. Дослідження Сулова А.П. (2006) про вплив ГК у взаємодії з білком MIF на міграцію запальних клітинних елементів (макрофагів, нейтрофілів, клітин епітелію) *in vitro* показали, що їхня комплексна дія при певному співвідношенні факторів посилює міграцію цих клітин, тоді як кожен окремо пригнічує міграцію макрофагів.

Завдяки дослідженням і вивченню властивостей, ГК широко застосовують у різних ділянках медицини:

офтальмології (при операціях видалення та заміни кришталіка, лікуванні відшарування сітківки, вводять ГК у склоподібне тіло для забезпечення достатньої глибини передньої камери, використовують у складі препаратів для лікування сухості рогівки ока, при виготовленні контактних лінз); хірургії (для загоєння ран); пластичній хірургії (для усунення зморшок, надання губам об'єму, контурної пластики обличчя, редермалізації шкіри); стоматології (лікування запально-дегенеративних захворювань пародонта, захворювань СНЩС); травматології (лікування запально-дегенеративних захворювань суглобів, зумовлене хондропротективною, протизапальною дією ГК, нормалізує склад внутрішньосуглобової рідини, знижує біль, викликає прискорений поділ остеобластів, сприяючи швидкому зростанню кістки) [48, 27, 29, 44, 49, 39].

Список використаної літератури

1. Arrich J., Piribauer F., Mad P., Schmid D., Klaushofer K., Müllner M. (2005) Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. — JAMC. — 172 (8).
2. Chen W.Y., Abatangelo G. (1999) Functions of hyaluronan in wound repair. — Wound Repair Regen. — 7 (2): 79—89.
3. De Bont L.G.M. (1998) Temporomandibular joint degenerative diseases: pathogenesis and rationale of surgical management. — J of Cranio-Maxillofacial Surgery. EACMFS. — Abstracts, Helsinki Congress: 35—36.
4. El-Hakim I.E., Elyamani A.O. (2011) Preliminary evaluation of histological changes found in a mechanical arthropathic temporomandibular joint (TMJ) exposed to an intra-articular Hyaluronic acid (HA) injection, in a rat model. — Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. — 39 (8): 610—614.
5. Gall Y. (2010) Hyaluronic acid: structure, metabolism and implication in cicatrization. — Ann Dermatol Venereol. — 137 (1): 30—39.
6. Ghosh P., Guidolin D. (2002) Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? — Sem Arthritis Rheum. — 32 (1):10—37
7. Guarda-Nardini L., Ferronato G., Favero L., Manfredini D.J. (2011) Predictive factors of hyaluronic acid injections short-term effectiveness for TMJ degenerative joint disease. — Oral Rehabil. — 38 (5):315—20.
8. Guarda-Nardini L., Manfredini D., Stifano M., Staffieri A., Marioni G. (2009) Intra-articular injection of hyaluronic acid for temporomandibular joint osteoarthritis in elderly patients. — Stomatologija. — 11 (2):60—5.
9. Guarda-Nardini L., Masiero S., Marioni G. (2005) Conservative treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: intra-articular injection of sodium hyaluronate. — J Oral Rehabil. — 32 (10):729—34.
10. Holmes M.W.A., Bayliss M.T., Muir H. (1988) Hyaluronic acid in human articular cartilage. Age-related changes in content and size. — Biochem J. — 250: 435—441.
11. Jiang D., Liang J., Noble P.W. (2007) Hyaluronan in tissue injury and repair. — Annu Rev Cell Dev Biol. — 23: 435—461.
12. Jiang D., Liang J., Noble P.W. (2011) Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. — Physiol Rev. — 91 (1): 221—264.
13. John F Kennedy, Glyn O Phillips, Peter A Williams, V.C. Hascall Viscosupplementation: a historical perspective. Hyaluronan: Proceedings of an international Meeting, September 2000, North East Wales Institute, UK. — Vol.2: 385—391.
14. Krasinski R., Tchorzewski H. (2007) Hialuronian jako czynnik regulujący proces zapalenia. — Postepy Hig Med Dosw. — 61: 683—689.
15. Manfredini D., Bonini S., Arboretti R., Guarda-Nardini L. (2009) Temporomandibular joint osteoarthritis: an open label trial of 76 patients treated with arthrocentesis plus hyaluronic acid injections. — J Oral Maxillofac Surg. — 38 (8): 827—834.
16. Manfredini D., Piccotti F., Guarda-Nardini L. (2010) Hyaluronic acid in the treatment of TMJ disorders: a systematic review of the literature. — Cranio. — 28 (3):166—76.
17. Meyer K., Palmer J.W. (1934) The polysaccharide of the vitreous humor. — J Biol Chem. — 107: 629—634.
18. Moreland L.W. (2003) Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. — Arthritis Res Ther. — 5 (2):54—67.
19. Morey-Mas M.-A., Caubet-Biayna J., Varela-Sende L., Iriarte-Ortabe J.-I. (2010) Sodium Hyaluronate Improves Outcomes After Arthroscopic Lysis and Lavage in Patients With Wilkes Stage III and IV Disease. — J Oral Maxillofac Surg. — 68:1069—1074.
20. Nusgens B.V. (2010) Hyaluronic acid and extracellular matrix: a primitive molecule? — Ann Dermatol Venereol. — 137 (1): 3—8.
21. Olczyk P., Komosińska-Vaske K., Winsz-Szczotka K.,

- Kuznik-Trocha K., Olczyk K. (2008) Hialuronian — struktura, metabolizm, funkcje i rola w procesach gojenia ran. — *Postepy Hig Med Dosw.* — 62: 651—659.
22. Rosen J.E., Allegra II E.C., Cushner M.A., Dysart S.H., Goldberg R., Kastenbaum D., Rogers R. (2009) The New View of Hyaluronic Acid Today. — *Osteoarthritis Pain Management Update.* — 9 p.
23. Saari H. et al. (1993) Differential effects of reactive oxygen species on native synovial fluid and purified human umbilical cord hyaluronate. — *Inflammation.* — 17: 403—415.
24. Stern R. (2004) Hyaluronan catabolism: a new metabolic pathway. — *Eur J Cell Biol.* — 83 (7): 317—325.
25. Stern R., Asari A.A., Sugahara K.N. (2006) Hyaluronan fragments: an information-rich system. — *Eur J Cell Biol.* — 85 (8): 699—715.
26. anaka E., Detamore M.S., Mercuri L.G. (2008) Degenerative Disorders of the Temporomandibular Joint: Etiology, Diagnosis, and Treatment. — *J Dent Res.* — 87 (4): 296—307.
27. Wang C.T., Lin J., Chang C.J., Lin Y.T. Hou S.M. (2004) Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. — *J Bone Joint Surg Am.* — 86-A: 538—45.
28. Беленький А.Г. (2003) Локальная инъекционная терапия при дегенеративно-дистрофических заболеваниях опорно-двигательного аппарата: Уч. пособие. — Москва.
29. Беленький А.Г. (2005) Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартроза. — Москва.
30. Воловар О.С., Маланчук В.О., Крижанівська О.О. (2010) Клінічна характеристика сполучної тканини організму при захворюваннях скронево-нижньощелепного суглоба методом іридодіагностики з урахуванням стану склер, патології органа зору // *Вісник стоматології.* — 4: 54—59.
31. Герцен Г.І., Остапчук Р.М. (2009) Досвід застосування препарату Hualual-artro у комплексі консервативного лікування остеоартрозу великих суглобів // *Вісник ортопедії, травматології та протезування.* — 4: 66—69.
32. Денисов-Никольский Ю.И., Миронов С.П., Омеляненко Н.П., Матвейчук И.В. (2005) Актуальные проблемы теоретической и клинической остеоартрологии. — Москва. — 302—324.
33. Корпан М.І., Чекман І.С., Магомедов О.М., Бруско А.Т., Бур'янов О.А., Свінціцький А.С., Кутова Т.В., Загородний М.І., Омельченко Т.М., Фіалка-Мозер В. (2011) Хондроцити. Структура, функція, зміни при остеоартрозі, вплив лікарських засобів // *Літопис травматології та ортопедії.* — 1—2 (21—22): 207—215.
34. Коструб О.О., Засаднюк І.А., Заєць В.Б. та співавт. (2009) Використання препарату Сингіал у комплексному лікуванні пошкоджень суглобового хряща колінного суглоба // *Вісник ортопедії, травматології та протезування.* — 2: 59—62.
35. Куприянов И.А. (2000) Внутренние нарушения височно-нижнечелюстного сустава при дисплазиях соединительной ткани (клинико-морфологическое исследование). Дис. ... к.мед.н., Новосибирск: 152 с.
36. Куприянов И.А., Ильин А.А., Шкурупий В.А. (2003) Патогенез внутренних нарушений височно-нижнечелюстного сустава при дисплазии соединительной ткани; морфология, клиника и лечение. — *Бюллетень СО РАМН.* — 2 (108): 93—98.
37. Луцик О.Д., Иванова А.Й., Кабак К.С., Чайковский Ю.Б. (2003) Гістологія людини. Книга плюс. — Київ: 174—204.
38. Медведева И.И. (2010) Редермализация как метод коррекции признаков старения кожи. — *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* — 8 (37): 29—30.
39. Медведева И.И. (2011) Редермализация как метод коррекции постакне. — *Нувель Эстетик.* — 4 (68): 40—42.
40. Оганесян О.В., Семенова Л.А., Хапилин А.П. (2007) Использование препаратов гиалуроновой кислоты для лечения остеоартроза // *Вестник травматології та ортопедії им. Н.Н. Приорова.* — 2: 41—46.
41. Павлова В.Н. (1980) Синовиальная среда суставов. — Москва: Медицина. — 119—121, 152—153
42. Петросов Ю.А. (2007) Диагностика и ортопедическое лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава. — *Сов. Кубань, Краснодар.* — 304 с.
43. Потапов И.В. (2009) Диагностика окклюзионно-артикуляционного синдрома у больных с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава. Дис. ... к. мед. н., Самара, 151 с.
44. Резніченко Н.Ю., Резніченко Ю.Г., Веретельник О.В., Макурина Г.І., Красько М.П., Головкін А.В., Кравчук А.А. (2010) Корекція виявів фізіологічного та фотостаріння з використанням бурштинової кислоти у складі ін'єкційного імплантата «Гіалуаль» // *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* — 1 (36): 11—16.
45. Серов В.В., Шехтер А.Б. (1981) Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). — Москва: Медицина. — 312 с.
46. Суслов А.П., Самойленко И.И., Третьяков О.Ю., Кохановская Н.А., Коноплева М.В., Вовк В.А. (2006) MIF и гиалуроновая кислота: возможные механизмы взаимного влияния в регуляции миграции макрофагов. // *Молекулярные и клеточные основы иммунорегуляции.* — 8 (2,3): 181.
47. Сысолятин П.Г., Ильин А.А., Дергилов А.П. (2001) Классификация заболеваний и повреждений височно-нижнечелюстного сустава. — Москва: Медицинская книга. — 79 с.
48. Тарнавська Л.В. (2002) Можливості використання куріозину в хірургічному лікуванні захворювань пародонту // *Галицький лікарський вісник.* — 9 (1): 90—92.
49. Цепколенко В.А., Зацерклянный А.М. (2010) Редермализация с позиций доказательной медицины // *Нувель Эстетик.* — 4 (63): 38—39.
50. Яременко О.Б., Корниенко Е.Б., Тер-Вартаньян С.Х. (2011) Опыт применения импланта синовиальной жидкости Гиалуаль-артро в лечении больных с гонартрозом // *Український ревматологічний журнал.* — 1 (43): 1—4.

Стаття надійшла в редакцію 29 листопада 2012 року