

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Лобурець А.В., Непорада К.С., Безшапочний, С.Б.
УДК 616.216.2-002

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ГІАЛУРОНАТУ НАТРІЮ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ФРОНТИТ*

Лобурець А.В.¹, Непорада К.С.², Безшапочний С.Б.¹

¹ Кафедра оториноларингології з офтальмологією ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія»

² Кафедра медичної, біоорганічної та біологічної хімії ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія»

Актуальність: результат хирургического лечения во многом зависит от выбранной методики ведения послеоперационного периода, главное назначение которого – уменьшение последствий хирургической травмы. Несмотря на широкое разнообразие лекарственных препаратов для местного и системного применения, вопрос фармакотерапии оперированного синуса по сей день остается открытым. Основными свойствами, которыми должен обладать современный препарат, является безопасность и высокая клиническая эффективность. В последнее время у врачей различных специальностей появляется интерес к использованию медицинских препаратов на основе гиалуроновой кислоты. Цель исследования: изучить клиническую эффективность местного применения препаратов на основе гиалуроновой кислоты в комплексном лечении больных хроническим фронтитом. Материалы и методы: Проведено хирургическое лечение 30 больных с хроническим фронтитом, которые были подразделены на 2 группы по принципу введения послеоперационного периода: у пациентов 1-й группы (n = 15) традиционная терапия была дополнена местным применением препаратов гиалуроновой кислоты пациенты; 2-й группы (n = 15) получили традиционную терапию, включавшую туалет полости носа, интраназальные деконгестанты коротким курсом и орошение водно-солевыми растворами. Для оценки состояния воспалительно-восстановительных процессов в лобной пазухе в смывах, полученных при промывке физиологическим раствором натрия хлорида лобной пазухи интраоперационно и на 5-й день после операции, изучались такие показатели: протеиназно-ингибиторный потенциал, оксидативный стресс и содержание гексуроновых кислот. Результаты исследований и их обсуждение: Препараты из гиалуроната натрия способствуют подавлению оксидативного стресса, о чем свидетельствует достоверное уменьшение в смывах лобной пазухи больных с хроническим фронтитом содержания ТБК-реактантов, ОМБ и МСМ на фоне роста активности каталазы и общей антитриптической активности по сравнению с показателями, полученными у пациентов, получавших традиционную терапию. Выводы: На основании результатов проведенных исследований можно рекомендовать применение медицинского геля на основе гиалуроната натрия для фармакотерапии интраоперационно и в послеоперационном периоде пациентам, которые перенесли ринохирургические вмешательства, в качестве эффективного противовоспалительного и ранозаживляющего средства для местного применения.

Ключевые слова: лобная пазуха, гиалуронат натрия, гиалуроновая кислота, хронический фронтит.

Хронічні форми риносинуситів є одними з найбільш поширених захворювань в ЛОР-практиці. Їх захворюваність у світі коливається в широких межах: від 2 до 16% [11] і за останні десятиліття неухильно зростає [5]. Хронічні синусити становлять серйозну проблему для системи охорони здоров'я з лікувально-профілактичної, наукової та економічної точок зору [12, 15, 20].

Незважаючи на широке розповсюдження ендоскопічної техніки та впровадження малоінвазивних хірургічних методик, і на сьогодні в лікуванні хронічної запальної патології фронтального синусу домінуючими лишаються екстраназальні інвазивні хірургічні методи. В більшості випадків їх застосування не є виправданим і досить часто, беручи до уваги низький рівень функціональності та травматичність, мають небажані

клінічні наслідки і нерідко потребують проведення реоперацій [2, 4].

Результат оперативного лікування багато в чому залежить від його відповідності встановленому діагнозу, строку проведення втручання, особливості преморбідного стану пацієнта та характеру перебігу захворювання, техніки та об'єму втручання. Але клінічний досвід показує, що великий вплив на результат хірургічного лікування має також методика ведення післяопераційного періоду. Головне її призначення – мінімізація наслідків хірургічної травми, що супроводжується морфологічними і функціональними змінами слизової оболонки порожнини носа та навколососових пазух, такими як набряк і ексудація тканин, зміна реологічних характеристик носового секрету, дегенерація і втрата війок клітинами миготливого епітелію,

* Цитування при атестації кадрів: А.В.Лобурець, К.С.Непорада, С.Б.Безшапочний. Застосування препаратів на основі гіалуронату натрію у комплексному лікуванні хворих на хронічний фронтит. // Проблеми екології і медицини. – 2017. – Т. 21, № 1-2. – С. 3-8.

зниження циліарної активності миготливого епітелію і, як наслідок, – тривале порушення природних механізмів санації верхніх дихальних шляхів [5].

Попри широке розмаїття лікарських препаратів для місцевого та системного застосування, що мають широкий спектр клінічних ефектів, питання ефективної фармакотерапії оперованого синусу донині залишаються відкритими. Основними властивостями, які повинен мати сучасний препарат, є безпечність у поєднанні з високою клінічною ефективністю, можливістю максимального охоплення різних ланок патогенезу захворювання. Останнім часом у лікарів різних спеціальностей виникає особлива зацікавленість у використанні препаратів на основі гіалуронової кислоти.

Гіалуронат натрію – це натрієва сіль гіалуронової кислоти (ГК). Незважаючи на те, що ГК була відкрита достатньо давно, ще у 1934 році і пройшла тривалий термін фармакологічних та клінічних досліджень, її властивості і сьогодні продовжують активно вивчатись. Її унікальні фізико-хімічні та біологічні властивості, в тому числі біосумісність у поєднанні з високою гідрофільністю, дозволяють використовувати ГК в різних сферах медицини у вигляді гелів і плівок. Завдяки особливій молекулярній структурі і широкому спектром біологічних здібностей, гіалуронова кислота, окрім можливості викликати пряму лікувальну дію, є природним провідником – засобом, що забезпечує транспортування інших лікарських засобів в патологічний осередок. Крім того, він також здійснює функцію контролю дозованого поступового вивільнення препарату з активної зони. В організмі людини гіалуронова кислота є розповсюдженим біологічним субстратом і зустрічається практично всюди, являючись одним з основних функціональних компонентів міжклітинної речовини [8].

Гіалуронова кислота – єдиний з глікозаміногліканів, у якого не виявлено ковалентного зв'язку з білковим кором, тобто не існує протеоглікана гіалуронової кислоти. Молекула ГК складається з повторюваних одиниць D-глюкуронової кислоти і N-ацетил-D-глюкозаміну [6]. ГК присутня на всій поверхні дихальних шляхів і є важливим компонентом нормальної секреції слизової оболонки і відіграє центральну роль у фізіологічному гомеостазі дихального апарату, особливо на рівні верхніх дихальних шляхів. Зокрема, в слизовій оболонці порожнини носа ГК первинно бере участь в регуляції вазомоторного тонуусу і секреції залоз, що в значній мірі сприяє захисту слизових оболонок, стимулює роботу миготливого епітелію для виведення чужорідних тіл, одночасно зберігаючи ферменти, які мають важливе значення для гомеостазу апікальної поверхні клітини [22].

Гіалуронат натрію був також оцінений за свої властивості як антиадгезивний агент в хірургії голосових зв'язок, для лікування атрофії голосових зв'язок і для зниження післяопераційного рубцювання [19]. Гіалуронат натрію має важливу роль у функціонуванні мукоциліарного кліренсу епітеліальної поверхні [18], беручи участь в процесах загоєння ран і відновлення слизових поверхонь [13], а також у підтримці в'язкопружного стану структур, відповідальних за мову [9].

Гіалуронат натрію грає одну з основних ролей в процесах загоєння і відновлення пошкоджених слизових поверхонь. Підвищена експресія гіалуронату натрію була виявлена в виразках слизової оболонки, де

вона грала роль лігандів для клітинної адгезії через епітеліальні CD44 рецептори [3, 10].

Таким чином, препарати ГК мають виражену ранозагоюючу активність, стимулюючи міграцію фібробластів і макрофагів до раневої поверхні, а також проліферативну активність. Нанесена на поверхню рани гіалуронова кислота не просто створює на її поверхні в'язкий шар з кислотними властивостями, який механічно ізолює її від зовнішнього середовища, але також має і біостимулюючий ефект, прискорюючи регенераторні процеси після травм і хірургічних втручань. Препарати на основі ГК сприяють швидкому очищенню рани і розвитку грануляцій, міграції фібробластів і макрофагів, ранній епітелізації, скорочуючи тим самим терміни загоєння в порівнянні зі звичайною терапією [7].

Є дослідження, в яких доведено, що гіалуронат натрію значно поліпшує часові показники мукоциліарного кліренсу в порівнянні з сольовим розчином, вказуючи на збільшення відновлення мукоциліарної активності після проведення функціональних ендоскопічних синусотомій. Гіалуронат натрію також знижує ризик ринореї і назальної обструкції, зменшує ексудацію, що підтверджено результатами ендоскопічних досліджень. Ці дані є підтвердженням дослідження, в якому використання гіалуронату натрію для промивання носа після ендоскопічних синусотомій для риносинусної корекції показало поліпшення показників обструкції носа, підвищення циліарної рухливості миготливого епітелію [17].

Аналіз сучасної літератури показав, що дослідження властивостей ГК представляє значний інтерес у всьому світі. Ряд іноземних науковців-клініцистів, таких як Casale, Gelardi, Soldati, Macchi вказують на необхідність подальшого вивчення властивостей та клінічних ефектів гіалуронової кислоти [14, 17, 21], багато з яких ще не з'ясовано. Відомо тільки те, що дослідження ефективності застосування ГК в клінічній практиці є перспективним напрямком сучасної медицини.

Мета дослідження – дослідити клінічну ефективність застосування препаратів на основі гіалуронової кислоти в комплексному лікуванні хворих на хронічний фронтит.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети, нами було проведено клінічні та лабораторні дослідження 30 пацієнтів, що проходили лікування в умовах ЛОР – відділення Полтавської обласної клінічної лікарні, госпіталізованих для виконання планового хірургічне втручання з приводу хронічного фронтиту.

Критерії включення пацієнтів до дослідження:

- чоловіки та жінки у віці від 18 до 65 років.
- Необхідність проведення планового хірургічного втручання (синусотомія, що включала ендоназальну фронтотомію).

Критерії виключення із дослідження:

- Вік до 18 років.
- Гострий бактеріальний риносинусит.
- Алергічні форми риносинуситу.
- Поліпозний риносинусит.
- Наявність супутніх захворювань (цукровий діабет, муковісцидоз, бронхіальна астма);
- Новоутворення порожнини носа та фронтального синусу;

- Вагітність та годування груддю.

Всі обстежені пацієнти (n=30) були розподілені на 2 групи. Пацієнтам 1-ї досліджуваної групи (n=15) в ході хірургічного втручання та в післяопераційному періоді, окрім традиційної терапії, місцево застосовувались препарати на основі гіалуронату натрію. До 2-ї групи (n=15) увійшли пацієнти, які в післяопераційному періоді отримували традиційну терапію. У всіх пацієнтів обох груп для проведення лабораторних досліджень брались змиви з лобової пазухи інтраопераційно та на 5-у добу після хірургічного втручання.

Традиційна терапія включала туалет порожнини носа, локальне використання топічних деконгестантів коротким курсом (Xylometazoline), зрошення порожнини носа водно-сольовими розчинами, системне застосування мукорегуляторів. Інтраназальні кортикостероїди (Mometasone furoate), при необхідності, призначались пацієнтам обох груп з 10-ї доби післяопераційного періоду, що виключало їх безпосередній вплив на результати нашого дослідження.

В якості фармакологічної корекції в комплексному лікуванні хворих на хронічний фронтит 1-ї групи нами було місцево використано гелі медичний на основі гіалуронату натрію (10 мг/мл) та зрошення слизової оболонки порожнини носа та лобового синусу сольовими розчинами, що містять 0,1% гіалуронат натрію.

Методика використання препаратів на основі гіалуронату натрію, що проводилось пацієнтам 1-ї групи, включала такі елементи:

- Інтраопераційне введення препарату на основі гіалуронату натрію (5 мл, 10 мг/мл) за допомогою катетера через сформоване штучне співвуста в ділянці лобової кишені середнього носового ходу;
- Починаючи з 2-ї доби після операції – зрошення слизової оболонки ділянки лобової кишені та оперованого лобового синусу 0,1% розчином гіалуронату натрію двічі на добу.

Передопераційне обстеження всіх пацієнтів обов'язково включало проведення комп'ютерної томографії, оптичної ендоскопії порожнини носа та остіо-меатального комплексу, загальноклінічні лабораторні дослідження.

Для дослідження стану відновних процесів у лобовій пазусі та їх об'єктивізації у пацієнтів брали змиви, отримані при промиванні фізіологічним розчином натрію хлориду оперованої лобової пазухи. Взяття змивів здійснювалось шляхом уведення в лобову пазуху рідини в кількості 5 мл в положенні пацієнта лежачи, з подальшою її аспірацією (через 5 хвилин) в стерильний шприц з канюлею через лобово-носовий канал.

Пацієнтам обох груп змиви з лобової пазухи брались двічі:

- під час операції, одразу після завершення формування штучного лобово-носового співвуста;
- на 5-у добу післяопераційного періоду.

В змивах лобової пазухи визначали протеїназно-інгібіторний потенціал, досліджуючи загальну протеолітична активність (за Уголевим А.М., 1969) та загальну антитриптичну активність (за Веремеєнко К.Н., 1988). Інтенсивність процесів вільно-радикального окислення оцінювали за вмістом ТБК-реактивів (за Стальною І.Д., 1977), окисно-модифікованих білків (ОМБ) (за Дубініною О.Ю., 2001) та активністю каталази (за Королюк М.А., 1988). Ступінь ендотоксикозу вимірювали за вмістом молекул середньої маси (МСМ) (за Габріелян Н.И., 1984). Також у змиві визначали загальний вміст гексуронових кислот карбазоловим методом (Шараєв П.Н., 1987).

Результати та їх обговорення

В ході досліджень було встановлено, що протеїназно-інгібіторний потенціал змиву з лобової пазухи у хворих на хронічний фронтит на 5-у добу після хірургічного втручання достовірно змінювався у пацієнтів 1-ї групи, у яких застосовувались препарати на основі гіалуронату натрію; у пацієнтів 2-ї групи достовірних змін, в порівнянні з інтраопераційними показниками, не відбувалось (табл. 1).

Таблиця 1.

Показники протеїназно-інгібіторного потенціалу в змиві з лобової пазухи у пацієнтів різних груп, (M±m).

Показники	1-а група (n=15)		2-а група (n=15)	
	інтраопераційно	5 доба після операції	інтраопераційно	5 доба після операції
Загальна протеолітична активність, мкмоль/мл/хв	0,024±0,007	0,019±0,010	0,021±0,005	0,015±0,021
Загальна антитриптична активність, мкг/мл	15,30±6,08	39,19±9,94*	15,95±6,25	36,06±9,51

Примітка: * - достовірність відмінностей між інтраопераційними показниками та на 5-у добу після хірургічного втручання (p<0,05).

Дані, що були отримані після застосування препаратів на основі Гіалуронату натрію в комплексному лікуванні пацієнтів з хронічною формою фронтиту, вказують на сприяння активації інгібіторів протеїназ. Цей результат може давати надію на попередження інтенсифікації протеолітичних процесів в зоні ураження.

Нами встановлено, що введення препаратів на основі гіалуронату натрію після хірургічного втручання на тлі традиційної терапії хворих з хронічним фронтитом

1-ї групи сприяло достовірному зменшенню ОМБ (у 5,1 разів), вмісту МСМ (у 2,14 рази) порівняно з цими інтраопераційними показниками. При цьому спостерігалась статистично достовірна різниця (p<0,05) між цими показниками у 1-й та 2-й групі на 5-у добу післяопераційного періоду (табл. 2).

Показники оксидативного стресу у пацієнтів з хронічним фронтитом, (M±m)

Показники	1-а група (n=15)		2-а група (n=15)	
	під час операції	5 доба після операції	під час операції	5 доба після операції
Активність каталази, нкат/л	0,69±0,18	1,55±0,23*	0,72±0,19	1,57±0,24*
Вміст ТБК-реактивних, мкмоль/л	72,12±19,27	20,83±8,15*	69,07±18,59	18,03±5,56*
Вміст МСМ, ум. од.	0,30±0,05	0,14±0,03**	0,28±0,06	0,25±0,04
Вміст ОМБ, ум. од.	0,23±0,08	0,035±0,02**	0,21±0,08	0,082±0,02

Примітка: * - достовірність відмінностей між інтраопераційними показниками та через 5 днів після хірургічного втручання ($p < 0,05$).

** - достовірність відмінностей між показниками 1-ї та 2-ї групи на 5 добу після хірургічного втручання ($p < 0,05$).

Отже, лікування хворих з хронічним фронтитом із застосуванням препаратів на основі гіалуронату натрію сприяє більш ефективному пригніченню оксидативного стресу порівняно з традиційним лікуванням.

На 5-у добу після оперативного втручання у змиві з лобової пазухи у хворих на хронічний фронтит 1-ї групи достовірно (у 2,8 рази) збільшувався вміст гексуранових кислот у порівнянні з інтраопераційним по-

казником (табл. 3). Такі виражені зміни пояснюються тим, що гексуранова кислота (D-глюкуронова кислота) є одним із мономерів цього дисахариду (гіалуронова кислота). Це свідчить про те, що гіалуронат натрію затримується в пазусі і тим самим підвищується ймовірність проникнення його активних компонентів в слизову оболонку лобової пазухи.

Таблиця 3

Показники гексуранових кислот у змиві з лобової пазухи у пацієнтів з хронічним фронтитом, (M±m)

Показники	1-а група (n=15)		2-а група (n=15)	
	інтраопераційно	5 доба після операції	інтраопераційно	5 доба після операції
Вміст гексуранових кислот, мкмоль/л	1,12±0,35	3,18±0,41**	1,04±0,35	1,50±0,39

Примітка: ** - достовірність відмінностей між показниками 1-ї та 2-ї групи на 5 добу після хірургічного втручання ($p < 0,05$).

Таким чином, в ході проведеного дослідження нами було доведено, що використання препаратів на основі гіалуронової кислоти в післяопераційному періоді сприяє більш ефективному лікуванню хворих, про що свідчить зміна протеїназно-інгібіторних потенціалів за компенсаторним типом та пригнічення розвитку оксидативного стресу.

У жодного з досліджуваних пацієнтів ми не спостерігали побічних негативних реакцій, пов'язаних із застосуванням гелю гіалуронату натрію.

Отримані дані по дослідженню змивів корелювали з результатами аналізу дослідження суб'єктивних

даних (рис. 1) та об'єктивних (рис. 2), отриманих у цих пацієнтів на 3, 5, 7 та 10 добу після проведеного хірургічного втручання [1]. Суб'єктивну оцінку давали шляхом вивчення основних клінічних проявів, характерних для риносинуситу: стану носового дихання, наявності локального та головного болю. Об'єктивна оцінка отримувалась шляхом аналізу даних ендомікроскопії в ті ж терміни. Отримані дані виражалися за допомогою бальної шкали і вносились в модифіковану шкалу ендоскопічної оцінки Lund-Kennedy [16].

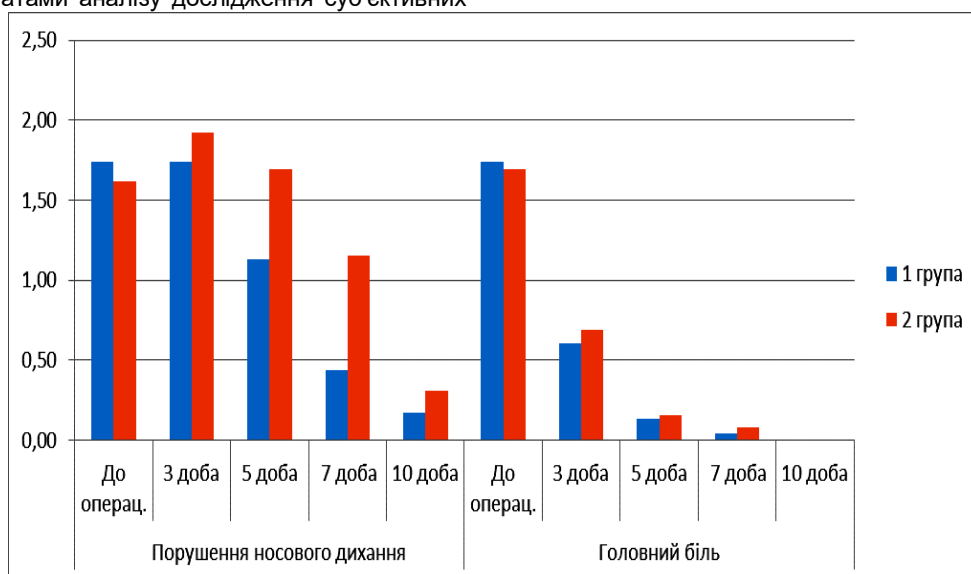


Рис. 1. Динаміка суб'єктивних змін у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп.

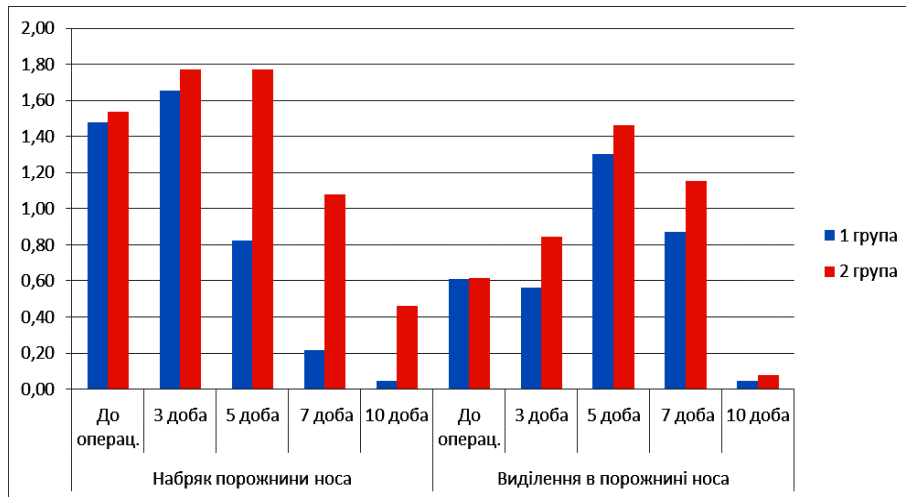


Рис. 2. Динаміка об'єктивних змін у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп.

Таким чином, застосування препаратів на основі гіалуронату натрію у комплексному лікуванні пацієнтів з хронічною формою фронтиту дозволяє досягти більш вираженої позитивної динаміки перебігу основних симптомів хронічного фронтиту.

Висновки

1. Використання препаратів з гіалуронатом натрію після оперативного втручання у хворих на хронічний фронтит сприяє більш ефективному лікуванню у порівнянні з традиційною терапією, про що свідчить достовірне зростання загальної антитриптичної активності у змиві з лобової пазухи на 5-у добу післяопераційного періоду.

2. Препарати з гіалуронатом натрію сприяють пригніченню оксидативного стресу у хворих на хронічний фронтит, про що свідчить достовірне зменшення вмісту ТБК-реактантів, вмісту ОМБ та МСМ у змивах з лобової пазухи на тлі зростання активності каталази у порівнянні з інтраопераційними показниками та показниками, отриманими при лікуванні у хворих із застосуванням традиційної терапії.

3. На підставі результатів проведених досліджень можна рекомендувати застосування гелю медичного на основі гіалуронату натрію для фармакотерапії інтраопераційно та в післяопераційному періоді пацієнтам, які перенесли ринохірургічні втручання, як ефективний протизапальний та ранозагоюючий засіб.

Література

1. Безшапочный С.Б., Лобурец А.В. Профилактика рецидивов после функциональных операций на лобной пазухе // Отриноларингология Восточная Европа. – 2016. – №2. – С.170-178.
2. Волков А.Г., Стагниева И.В. Определение тяжести течения односторонних неосложненных экссудативных фронтитов / А.Г.Волков., И.В.Стагниева //Вести. оториноларингологии: Матер. V Всерос. конф. оториноларингологов. – 2006. – №5. – С. 202-203.
3. Волков В.Г., Строителев В.В., Федорищев И.А. Применение искусственного покрытия «Гиалпюс» в лечении трофических язв нижних конечностей // ВНМТ.– 2000.– № 1.– С.101–102.
4. Лопатин А. С., Свистушкин В. М. Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения / А.С.Лопатин, В.М.Свистушкин // Клини. рекомендации. – М.: Медицинское информационное агентство, 2011. – 72 с.
5. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология. – М.: Миклош, 2002. – 390 с.

6. Понеделькина И.Ю., Лукина Е.С., Финоков В.Н. Кислые гликозаминогликаны и их химическая модификация // Биоорг. хим. – 2008. Т. 34. – №1. – С. 5-28.
7. Строителев В.В., Федорищев И.А. // Косметика и медицина. – 2000. – № 3. – С. 21–31.
8. Федорищев И.А., Строителев В.В., Волков В.Г. Гиалуроновая кислота и основные направления ее применения в медицине // Вестник новых медицинских технологий 2001. – № 1. – С.67-71.
9. Barbosa LH, Ramos HV, Neves LR, Biase NG, Oshima C, Pedroso JE, et al. Detection of hyaluronic acid receptor in human vocal folds by immunohistochemistry // Braz J Otorhinolaryngol. – 2008. – Vol. 74. – P.201-206.
10. Casalino-Matsuda SM, Monzon ME, Day AJ, Forteza RM. Hyaluronan fragments/CD44 mediate oxidative stress-induced MUC5B up-regulation in airway epithelium // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2009. – Vol. 40. – P. 277-285.
11. DeConde, Adam S., Soler, Zachary M.: Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and burden of disease // Am J Rhinol Allergy. – 2016. – Vol. 30. – №2. – P.134-139.
12. Durr DG, Desrosiers MY, Dassa C. Impact of rhinosinusitis in health care delivery: the Quebec experience // J Otolaryngol. – 2001. – Vol. 30(2). – P. 93-97.
13. Forteza R, Lieb T, Aoki T, Savani RC, Conner GE, Salathe M. Hyaluronan serves a novel role in airway mucosal host defense // FASEB J. – 2001. – Vol. 15. – P. 2179-2186.
14. Gelardi M, Guglielmi AV, De Candia N, Maffezzoni E, Berardi P, Quaranta N. Effect of sodium hyaluronate on mucociliary clearance after functional endoscopic sinus surgery // Eur Ann Allergy Clin Immunol. – 2013. – Vol. 45. – №3. – P.103–108.
15. Goetzel RZ, Hawkins K, Ozminkowski RJ, Wang S. The health and productivity cost burden of the “top 10” physical and mental health conditions affecting six large U.S. employers in 1999 // J. Occup.Environ. Med. – 2003. – Vol. 45(1). – P. 5-14.
16. Lund VJ, Kennedy DW: Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group // Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl. – 1995. – Vol. 167. – P.17-21.
17. Macchi A, Terranova P, Digilio E, Castelnovo P. Hyaluronan plus saline nasal washes in the treatment of rhino-sinusual symptoms in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery for rhino-sinusual remodeling // Int J Immunophatol Pharmacol. – 2013. – Vol. 26. – №1. – P.137-145.
18. Manzanares D, Monzon ME, Savani RC, Salathe M. Apical oxidative hyaluronan degradation stimulates airway ciliary beating via RHAMM and RON // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2007. – Vol. 37. – P.160-168.
19. Molteni G, Bergamini G, Ricci-Maccarini A, Marchese C, Ghidini A, Alicandri-Ciuffelli M, et al. Auto-crosslinked hyaluronan gel injections in phonosurgery // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2010. – Vol. 142. – P. 547-553.
20. Ray NF, Baraniuk JN, Thamer M, Rinehart CS, Gergen PJ, Kaliner M, et al. Healthcare expenditures for sinusitis

- in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders // J. Allergy Clin. Immunol. – 1999. – Vol. 103(3 Pt 1). – P. 408-414.
21. Soldati D, Rahm F, Pasche P. Mucosal wound healing after nasal surgery. A controlled clinical trial on the efficacy of hyaluronic acid containing cream // Drugs Exp Clin Res. – 1999. – Vol. 25. – №6. – P. 253-261.
22. Wolny PM, Banerji S, Gounou C, Brisson AR, Day AJ, Jackson DG, et al. Analysis of CD44-Hyaluronan Interactions in an Artificial Membrane system insights into the distinct binding properties of high and low molecular weight hyaluronan // J Biol Chem. – 2010. – Vol. 285(39). – P.30170–30180.