



# Влияние гиалуроновой кислоты на процессы репарации альвеолярной челюстной кости. Систематический обзор с метаанализом при помощи большой языковой модели DeepSeek

М.Д. Перова<sup>1\*</sup>, И. Альаюб<sup>1</sup>, Г.В. Андреев<sup>1</sup>, И.Д. Самохвалова<sup>1</sup>,  
К.В. Гюлумян<sup>1</sup>, Г.В. Калайдина<sup>2</sup>, А.А. Халафян<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

<sup>2</sup>Кубанский государственный университет Краснодар, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Проблема предотвращения регрессионных процессов в отсутствие механических стимулов к ремоделированию кости и резорбции альвеолярного челюстного гребня воспалительного генеза все еще остается нерешенной, несмотря на большое внимание исследователей к данной тематике. Клинический алгоритм «сохранения размеров костных альвеол» включает применение преимущественно ксеногенных и аллопластических биоматериалов для формирования новых минерализованных структур. Однако известно, что результаты остеозамещения отличаются компромиссным качеством. Для его улучшения было предложено использовать высокомолекулярную гиалуроновую кислоту как биоактивный агент, участвующий в клеточных взаимодействиях, формировании внеклеточного матрикса и регуляции функций в ходе костного роста и минерализации структур. Цель работы. Оценить дополнительное положительное влияние экзогенной гиалуроновой кислоты в сочетании с остеокондуктивными биоматериалами на репарацию дефектов альвеолярного челюстного гребня. **Материалы и методы.** Направленный поиск источников литературы (по ключевым словам и согласно критериям соответствия) был осуществлен за период с 2014 по 2025 год в электронных базах данных PubMed/Medline, КиберЛенинка и e-Library. Извлечение результатов поиска проведено с учетом международных рекомендаций PRISMA по подготовке систематических обзоров и метаанализов. Оценка риска предвзятости релевантных целевому запросу четырех рандомизированных контролируемых испытаний осуществлялась с помощью инструмента RoB 2.0. Статистический анализ и визуализацию провели с использованием нейросети – большой языковой модели (LLM) DeepSeek с генерацией кода на Python для проведения метаанализа. Рассчитывалась стандартизованная разность средних (Cohen's d); объединение оценок по модели случайных эффектов (Der Simonian-Laird); оценка гетерогенности ( $I^2$ ) и были построены лесовидные графики и графики воронки. На всех этапах работа LLM верифицировалась. **Результаты.** В ходе метаанализа было выявлено, что воздействие экзогенной гиалуроновой кислоты на формирование новой костной ткани и оставшихся нерезорбированными частиц остеокондуктора были статистически значимым при  $p = 0,0035$  и 95% ДИ: [0,275; 1,404] и при  $p = 0,0001$ , 95% ДИ: [-1,615, -0,547] в сравнении с результатами контроля. Процент площади соединительнотканых структур/ костномозговых пространств в зонах репарации альвеолярного челюстного гребня демонстрировал незначимые результаты воздействия биоактивного полимера на процессы моделирования новой ткани при  $p = 0,1881$  и 95% ДИ: [-0,248; 1,263]. Все параметры оценки исходов остеозамещения демонстрируют высокую степень гетерогенности ( $I^2$ ): 94,9%, 92,6%, 96,7%, соответственно. В качестве ограничений нашего метаанализа следует отметить небольшое число релевантных исследований по проблеме, различия в дизайне, материалах и протоколах, широкое расхождение по срокам оценки результатов и, что более существенно, разные методы оценки и адекватности использования морфологических (гистологических, гистоморфометрических) параметров. **Заключение.** Продемонстрировано дополнительное положительное влияние высокомолекулярной гиалуроновой кислоты на репаративное моделирование альвеолярного челюстного гребня. Результаты нашего метаанализа подчеркивают важность стандартизации оценочных протоколов и необходимость в дальнейших исследованиях для детализации исходов реконструктивно-восстановительных вмешательств с более приемлемыми объективными исследовательскими параметрами.

**Ключевые слова:** гиалуроновая кислота, остеокондуктивные биоматериалы, репарация альвеолярной челюстной кости, гистология

**Для цитирования:** Перова МД, Альаюб И, Андреев ГВ, Самохвалова ИД, Гюлумян КВ, Калайдина ГВ, Халафян АА. Влияние гиалуроновой кислоты на процессы репарации альвеолярной челюстной кости. Систематический обзор с метаанализом при помощи большой языковой модели DeepSeek. *Пародонтология*. 2026;31(1):4-18. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2026-1191>

\***Автор, ответственный за связь с редакцией:** Перова Марина Дмитриевна, кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Кубанского государственного медицинского университета, 350063, ул. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Российская Федерация. Для переписки: mperova2013@yandex.ru  
**Конфликт интересов:** Перова М. Д. является членом редакционной коллегии журнала «Пародонтология», но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.  
**Благодарности:** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования. Индивидуальные благодарности для декларирования отсутствуют.

# Effect of hyaluronic acid on alveolar ridge regeneration: a systematic review and meta-analysis assisted by the DeepSeek large language model

M.D. Perova<sup>1\*</sup>, I. Alayoub<sup>1</sup>, G.V. Andreev<sup>1</sup>, I.D. Samokhvalova<sup>1</sup>,  
K.V. Gulumyan<sup>1</sup>, G.V. Kalaidina<sup>2</sup>, A.A. Khalafyan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

<sup>2</sup>Kuban State University, Krasnodar, Russian Federation

## ABSTRACT

**Relevance.** Despite sustained research interest, the prevention of regressive changes associated with the absence of mechanical stimuli for bone remodeling and inflammatory alveolar ridge resorption continues to present a clinical challenge. Current alveolar ridge preservation protocols rely predominantly on xenogeneic and alloplastic biomaterials to support new mineralized tissue formation. However, the quality of the regenerated tissue remains suboptimal. High-molecular-weight hyaluronic acid has therefore been proposed as a bioactive adjunct because of its role in cell signaling, extracellular matrix formation, and the regulation of bone growth and mineralization. **Objective:** To evaluate the additional beneficial effect of exogenous hyaluronic acid combined with osteoconductive biomaterials on alveolar ridge defect repair. **Materials and methods.** A targeted literature search based on predefined keywords and eligibility criteria was conducted for studies published between 2014 and 2025 in the PubMed/MEDLINE, CyberLeninka, and eLIBRARY databases. Study identification, screening, and selection were performed in accordance with PRISMA guidelines for systematic reviews and meta-analyses. The risk of bias in the four randomized controlled trials included in the review was assessed using the RoB 2.0 tool. Statistical analysis and data visualization were performed using the DeepSeek large language model (LLM), which generated Python code for the meta-analysis. Standardized mean differences (Cohen's d) were calculated, pooled effect estimates were derived using a DerSimonian–Laird random-effects model, heterogeneity was assessed using  $I^2$ , and forest and funnel plots were generated. All LLM-assisted outputs were verified at each stage of the analysis. **Results.** The meta-analysis showed that exogenous hyaluronic acid had a statistically significant positive effect on new bone formation and significantly reduced the proportion of residual nonresorbed osteoconductive particles compared with the control group ( $p = 0.0035$ , 95% CI [0.275, 1.404] and  $p = 0.0001$ , 95% CI [-1.615, -0.547], respectively). In contrast, the percentage area of connective tissue structures/bone marrow spaces within alveolar ridge repair sites showed no significant effect of the bioactive polymer on new tissue modeling ( $p = 0.1881$ , 95% CI [-0.248, 1.263]). All assessed bone substitution outcome parameters showed a high degree of heterogeneity ( $I^2 = 94.9\%$ ,  $92.6\%$ , and  $96.7\%$ , respectively). The main limitations of this meta-analysis include the small number of relevant studies, differences in study design, materials, and treatment protocols, wide variation in follow-up periods, and, more importantly, heterogeneity in the methods used to assess and interpret morphological outcomes, including histological and histomorphometric parameters. **Conclusion.** High-molecular-weight hyaluronic acid exerts an additional beneficial effect on reparative remodeling of the alveolar ridge. The findings of this meta-analysis emphasize the importance of standardized outcome assessment protocols and the need for further studies to better define the outcomes of reconstructive procedures using more robust and objective evaluation measures.

**Keywords:** hyaluronic acid, osteoconductive biomaterials, alveolar ridge preservation, bone regeneration, histomorphometry  
**For citation:** Perova M. D., Alayoub I., Andreev G. V., Samokhvalova I. D., Gulumyan K. V., Kalaidina G. V., Khalafyan A. A. Effect of hyaluronic acid on alveolar ridge regeneration: a systematic review and meta-analysis assisted by the DeepSeek large language model. *Parodontologiya*. 2026;31(1):4-18. (In Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2026-1191>

**\*Corresponding author:** Marina D. Perova, Department of the Oral and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University, 4 Mitrofan Sedin Str., Krasnodar, Russian Federation, 350063. For correspondence: mperova2013@yandex.ru

**Conflict of interests:** M.D. Perova is a member of the Parodontologiya journal's editorial board but was not involved in the decision-making process regarding the publication of this article. The article underwent the standard peer-review process of the journal. The authors have declared no other conflicts of interest.

**Acknowledgments:** The authors declare that there was no external funding for the study. There are no individual acknowledgments to declare.

## ВВЕДЕНИЕ

Вопросы качества исходов реконструктивных операций в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии не теряют актуальности по причине высокой востребованности морфофункционального замещения утраченных структур, прежде всего альвеолярного челюстного гребня, для достижения долгосрочных полезных эффектов этих тканей как несущих нагрузку. Увеличение объема тканей альвеолярного челюстного гребня, утраченного в основном вследствие экстракции зубов, является приоритетной задачей реабилитации зубочелюстного аппарата. Резорбтивные процессы в альвеолярных отростках, оставшихся без нагрузки, особенно активно происходят в первые два месяца, когда ширина может уменьшиться наполовину от первоначального размера [1-3]. Для увеличения костного объема в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии выполняют реконструктивно-восстановительные операции с использованием аутогенных, аллогенных, гетерогенных (ксеногенных) и аллопластических (искусственно созданных) биоматериалов. Однако в научной литературе по результатам замещения утраченного альвеолярного челюстного гребня с широким использованием костных остеокондукторов появляется все больше свидетельств о компромиссном качестве гибридных структур с соответствующим влиянием на функционирование дентальных имплантатов [4, 5].

Недавно проведенный нами эксперимент на животных позволил установить факт развития асинергии процессов замещения дефектов альвеолярного челюстного гребня с применением современных остеокондукторов, что было охарактеризовано как дезорганизация гемокapилляров вследствие замещения остеоидной субстанцией, блокадой процессов миграции, дифференцировки и пролиферации клеточных форм, лизисом кроветворных островков, изменением костномозговых пространств, включая появление очагов фиброза и обызвествления de novo структур [6]. Поэтому клинический запрос на достижение оптимальных характеристик замещаемых тканей альвеолярного челюстного гребня остается пока не удовлетворенным.

В последние годы использование трансплантационных материалов в сочетании с биоактивными компонентами дает заметные результаты, способствуя заживлению тканей за счет ускорения остеогенеза [1]. Гиалуроновая кислота как высокомолекулярный полисахарид является важным компонентом внекле-

точного матрикса и содержится во многих тканях организма человека. Она поддерживает вязкоупругость, форму внеклеточного матрикса, взаимодействует с протеогликанами и другими биоактивными молекулами; она иммунологически инертна и оказывает стимулирующее воздействие на ангиогенез [7].

Использование биологически активных веществ, например обогащенной тромбоцитами аутогенной плазмы, как было выяснено, значимо не изменяло скорость и характеристики формируемой кости, ограничивая действие лишь покровными тканями [8-10]. Экспериментальное тестирование фактора роста BMP-2 (костного морфогенетического белка) для стимуляции процессов остеогенеза сопровождалось побочными эффектами, хотя и демонстрировало высокий остеогенетический потенциал [11, 4]. Известным, прошедшим необходимую регистрацию фактором роста, пока является рекомбинантный тромбоцитарный фактор роста (rhPDGF) [11].

В последние годы наметился рост числа публикаций, оценивающих влияние гиалуроновой кислоты (ГК) на повышение объема утраченной кости при манипуляциях сохранения/консервации постэкстракционной лунки зуба, коррекции размеров альвеолярного гребня в субантральной зоне (синуслифтинг) и пр., благодаря ее известным свойствам гидратации, биосовместимости и биоразлагаемости, поддержания стабильности тканевых структур. Выявлено, что ГК служит сигнальной молекулой, взаимодействующей с рядом рецепторов на поверхности клеток и модулирующей фундаментальные клеточные функции [12, 13]. Отмечено влияние ГК на активность остеобластических и остеокластических реакций, что приводило к изменению плотности минерализованных тканей и улучшению функции остеокондукции биоматериалов [14-17], в связи с чем ГК предлагается в качестве средства увеличения объема альвеолярной кости [18]. Найдены исследования по модулированию ГК провоспалительных реакций и усилению кровотока в зоне воздействия [19]. Вместе с тем анализ результатов в современных публикациях, в частности представленных здесь, имеет высокую степень неоднородности. Отмечена противоречивость суждений об исходах лечения с применением ГК.

С учетом значительного научного и клинического интереса к проблеме мы сочли актуальным провести поиск и изучение накопленного исследовательского материала, применив методологию метааналитического исследования, с результатами использования ГК в реконструктивно-восстановительной хирургии тканей альвеолярного челюстного гребня.

**Цель исследования:** оценить дополнительное положительное влияние экзогенной гиалуроновой кислоты в сочетании с остеокондуктивными биоматериалами на репарацию дефектов альвеолярного челюстного гребня

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Соответствие принципам этики

Проведенное исследование одобрено независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 135 от 11 сентября 2024 г.

### Стратегия поиска и отбора данных литературы

Поиск литературы осуществлен по электронным базам PubMed/Medline, КиберЛенинка и e-Library за период с 2014 года по сентябрь 2025 года с использованием следующих ключевых слов для русскоязычных и англоязычных поисковых систем: «гиалуроновая кислота», «гиалуронан», «консервация костной лунки», «сохранение альвеолярного гребня», «остеозамещение альвеолярных челюстных дефектов», «репарация постэкстракционной альвеолы», «костные заменители», «гранулы ксенотрансплантата», «гистологические исследования», «гистоморфометрические параметры»; “hyaluronic acid”, “hyaluronan”, “alveolar ridge preserva-

tion”, “alveolar process”, “alveolar bone augmentation”, “xenotransplantation”, “osteoconductive granules”, “biological preservation”, “histological study”, “histomorphometric parameters”. Кроме электронного поиска дополнительно проведен ручной отбор статей по названиям и абстрактам согласно критериям соответствия.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения

Для обработки исследовательского запроса была использована PICOS-модель:

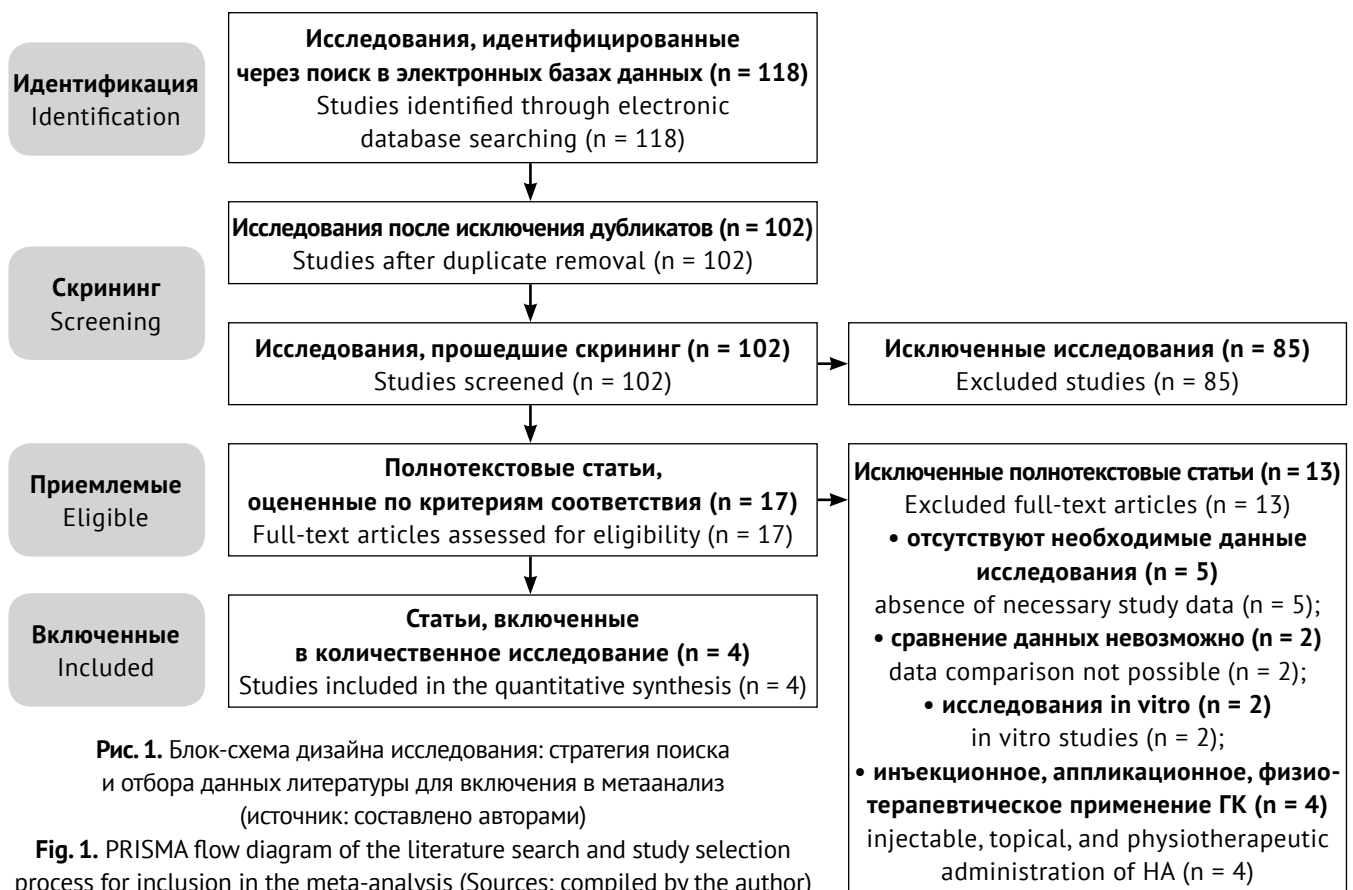
– *Population, P* (участники исследования) – люди, лабораторные животные.

– *Intervention, I* (вмешательство) – использование ГК как активного компонента для введения с остеокондуктивными гранулами биоматериала в дефекты альвеолярного челюстного гребня при костнопластических операциях.

– *Comparison, C* (сравнение) – сравнение способов замещения костных дефектов в присутствии остеозамещающих биоматериалов без ГК.

– *Outcome, O* (результат) – оценка дополнительного положительного влияния при замещении альвеолярных челюстных дефектов в сочетании с препаратами ГК на основании клинических и гистологических/ гистоморфометрических параметров.

– *Study design, S* (дизайн исследования) – статьи с результатами рандомизированных контролируемых исследований, включая split-mouth, когортных проспективных и доклинических исследований.



**Рис. 1.** Блок-схема дизайна исследования: стратегия поиска и отбора данных литературы для включения в метаанализ (источник: составлено авторами)

**Fig. 1.** PRISMA flow diagram of the literature search and study selection process for inclusion in the meta-analysis (Sources: compiled by the author)

**Таблица 1.** Характеристика данных отобранных источников для метаанализа (источник: составлено авторами)  
**Table 1.** Characteristics of the studies included in the meta-analysis (Sources: compiled by the author)

Источник, тип исследования, участники, зона дефекта Study, study design, participants, defect site	Группы исследования, число участников Study groups, sample size	Данные гистоморфометрии в зоне воздействия Histomorphometric findings at the defect site		
		% площади костных структур 6 месяцев bone area percentage 6 month	% площади остаточных гранул 6 месяцев residual granules area percentage 6 month	% площади СТ/костного мозга 6 месяцев connective tissue/bone marrow area percentage 6 month
1. Stiller M. et al, 2014 РКИ пациенты синус-лифтинг RCT split-mouth patients sinus lift	test: гранулы β-ТКФ + ГК control: гранулы β-ТКФ test: β-TCP granules + HA control: β-TCP granules n = 7	30,1 ± 3,1 17,4 ± 3,3 P = 0,004	29,5 ± 3,0 32,9 ± 2,4 P = 0,216	40,5 ± 3,2 49,7 ± 2,6 P = 0,003
2. Arago OF. et al, 2018 РКИ кролики дефекты теменной кости RCT rabbits parietal bone defects	test: ксеногранулы + ГК control 1: ксеногранулы control 2: аутогранулы test: xenograft + HA control 1: xenograft control 2: autograft n = 10	1 месяц 1 month  30,72 ± 3,14 <sup>b*</sup> 26,92 ± 4,49 <sup>c*</sup> 75,31 ± 2,88 <sup>a*</sup> P = 0,0001	1 месяц 1 month  54,78 ± 5,16 <sup>b*</sup> 63,59 ± 7,18 <sup>b*</sup> 0 P = 0,0355	1 месяц 1 month  14,49 ± 4,41 <sup>b*</sup> 11,01 ± 4,63 <sup>b*</sup> 24,67 ± 2,88 <sup>a*</sup> P = 0,0001
3. Velasco-Ortega et al., 2021 РКИ пациенты синуслифтинг RCT split-mouth patients sinus lift	test: двухфазный фосфат кальция + сшитая ГК control 1: двухфазный фосфат кальция control 2: неорганический деминерализованный костный матрикс test: two-phase calcium phosphate + crosslinked HA control 1: two-phase calcium phosphate control 2: norganic demineralized bone matrix n = 8	9 месяцев 9 month  23,29 ± 2,01 23,85 ± 3,36 25,97 ± 2,79 P = 0,191	9 месяцев 9 month  7,47 ± 3,59 7,17 ± 4,37 32,19 ± 1,52 P = 0,000	9 месяцев 9 month  69,80 ± 2,51 68,98 ± 7,40 41,99 ± 3,44 P = 0,000
4. Abaza et al, 2024 РКИ пациенты дефекты альвеолярного гребня ВЧ RCT patients maxillary alveolar ridge defects	test: гранулы ксенотрансплантата + ГК control: только гранулы ксенотрансплантата test: xenograft + HA control: xenograft n = 12	4 месяца 4 month  56,66 ± 7,35 (зрелая кость 18,26 ± 4,44) 24,05 ± 3,64 (зрелая кость 2,41 ± 1,36)	4 месяца 4 month  2,63 ± 1,27 2,71 ± 1,24 P < 0,001	4 месяца 4 month  Данные не представлены Data are not provided

\*Разные буквы в строке показывают статистически значимые различия между тремя группами. Порядок значимости a > b > c

\*Different letters in a row indicate statistically significant differences among the three groups. Significance order: a > b > c

**Критерии исключения**

- Повествовательные обзорные статьи.
- Ретроспективные исследования.
- Исследования без сравнительного анализа.
- Исследования на грызунах (мыши, крысы).

В результате поиска было найдено 118 исследований, относящихся к целевому запросу: «Характерно

ли для ГК в сочетании с остеокондуктивными гранулами биоматериала адьювантное воздействие на процессы репарации альвеолярной челюстной кости в сравнении с заживлением без применения ГК, в рандомизированных испытаниях?».

Потенциально релевантные статьи, первично отобранные для включения в систематический обзор,

были прочитаны, разногласия разрешены путем совместного обсуждения для обеспечения единообразия. Полные тексты отобранных статей проверены на соответствие критериям включения и исключения, просмотрены пристатейные списки литературы. Извлечение данных поиска проведено согласно международным рекомендациям PRISMA последнего пересмотра по подготовке систематических обзоров и метаанализов [20]. После удаления дубликатов и скрининга было прочтено и подвергнуто анализу 17 полнотекстовых статей, 13 из которых исключены по причинам, обозначенным в блок-схеме дизайна исследования (рис. 1). Для метаанализа отобрано четыре статьи, содержащие результаты рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) (табл. 1).

### Оценка риска предвзятости в отобранных исследованиях

Для оценки рисков предвзятости РКИ, включенных в количественный анализ (рис. 2), был использован инструмент RoB 2.0 [21-22]. Сводная оценка риска систематической ошибки определена для каждого исхода в рамках каждого исследования. Большая часть информации получена в ходе исследований с низким риском систематической ошибки. При этом исследование O.F. Arpag et al. проведено на темных костях кролика, где костная ткань находилась только по окружности неглубокой костной раны, а дном дефекта была твердая мозговая оболочка (*dura mater*), не обладающая остеогенными свойствами; это стало основанием в данном случае оценить риск предвзятости по домену 5 как высокий [23]. Результат оценивался авторами исследования через 1 месяц, учитывая более быстрое наступление целевого эффекта в сравнении с другими выбранными для метаанализа исследованиями, в связи с чем по домену 6 была выбрана градация неясный риск систематической ошибки в трактовке исхода. В работе G. Abaza et al. отсутствуют данные о соотношении замещенных костных структур с соединительной тканью/костномозговыми пространствами в составе регенерата (по домену 4) [9]. Параметр является ключевым для ремоделирования первичных костных структур во времени до формирования полноценной костной опоры. Выбор высокого риска предвзятости по домену 5 у G. Abaza et al. и M. Stiller et al имеет отношение к полноте и специфике оценочных параметров первичного костного роста, а также к динамике процессов созревания костных структур в ходе ремоделирования [9, 24].

### Статистические процедуры

Для дихотомических переменных рассчитано процентное изменение параметров оценки:  $\Delta\% = ((HA - Control) / Control) \times 100$  относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (95% ДИ), в свою очередь для непрерывных переменных использована стандартизированная разница средних

Исследования	Параметры предвзятости					
	Генерация последовательности данных	Использование процедуры ослепления	Предвзятость, возникающая при измерении воздействия	Неполный перечень полученных данных исследования	Предвзятость, возникающая при измерении результата	Иные параметры
Stiller et al., 2014	●	●	●	●	●	●
Arpag et al., 2018	●	●	●	●	●	●
Velasco-Ortega et al., 2020	●	●	●	●	●	●
Abaza et al., 2023	●	●	●	●	●	●

**Рис. 2.** Оценка риска предвзятости для каждого исследования. Зеленый – низкий риск; красный – высокий риск; желтый – неясный риск (источник: составлено авторами)

**Fig. 2.** Risk-of-bias assessment for each included study Green – low risk; red – high risk; yellow – unclear risk (Sources: compiled by the author)

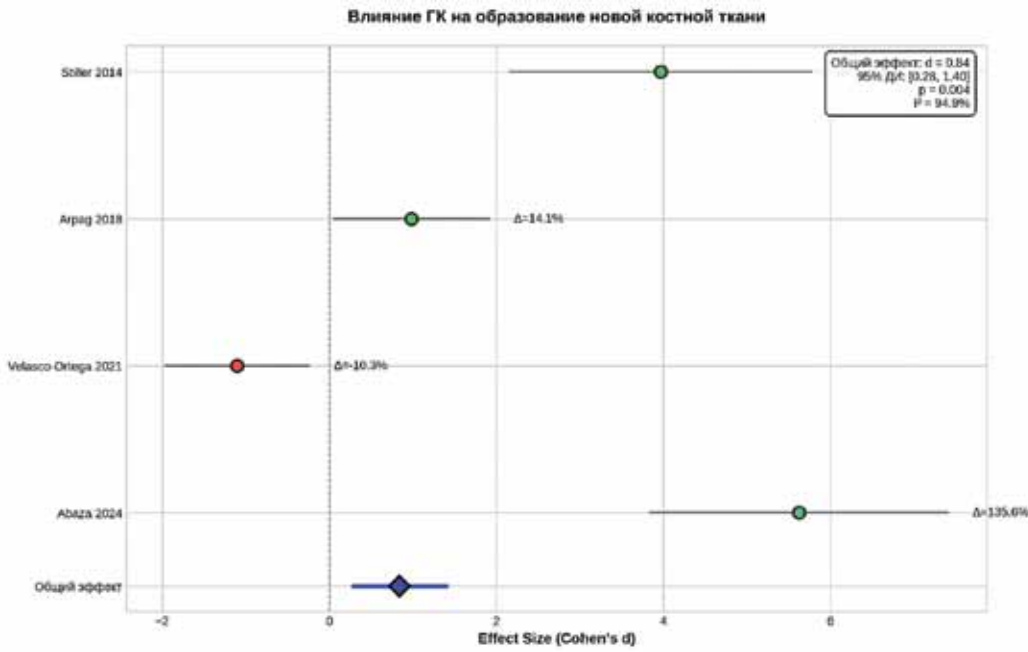
значений (Cohen's d):  $d = (M_1 - M_2) / SD \text{ pooled}$   $SD \text{ pooled} = \sqrt{[(n_1 - 1)SD_1^2 + (n_2 - 1)SD_2^2] / (n_1 + n_2 - 2)}$  и их 95% ДИ; метаанализ – модель случайных эффектов (Der Simonian-Laird). Оценка степени гетерогенности проведена с помощью критерия  $I^2$ . При значении  $I^2$  менее 25% параметры считались гомогенными, от 25 до 50% – низкой степени, от 50 до 75% – умеренной степени, более 75% – высокой степени гетерогенности. Систематическую ошибку определяли с помощью построения графиков воронки. Уровень значимости различий параметров при  $p < 0,05$ .

Статистический анализ и визуализация осуществлены с использованием большой языковой модели (LLM) DeepSeek – сгенерирован код на Python для проведения метаанализа, включая: расчет стандартизированной разности средних (Cohen's d); объединение оценок по модели случайных эффектов (Der Simonian-Laird); оценку гетерогенности ( $I^2$ ), построения лесовидных графиков и графиков воронки. На всех этапах работа LLM верифицировалась.

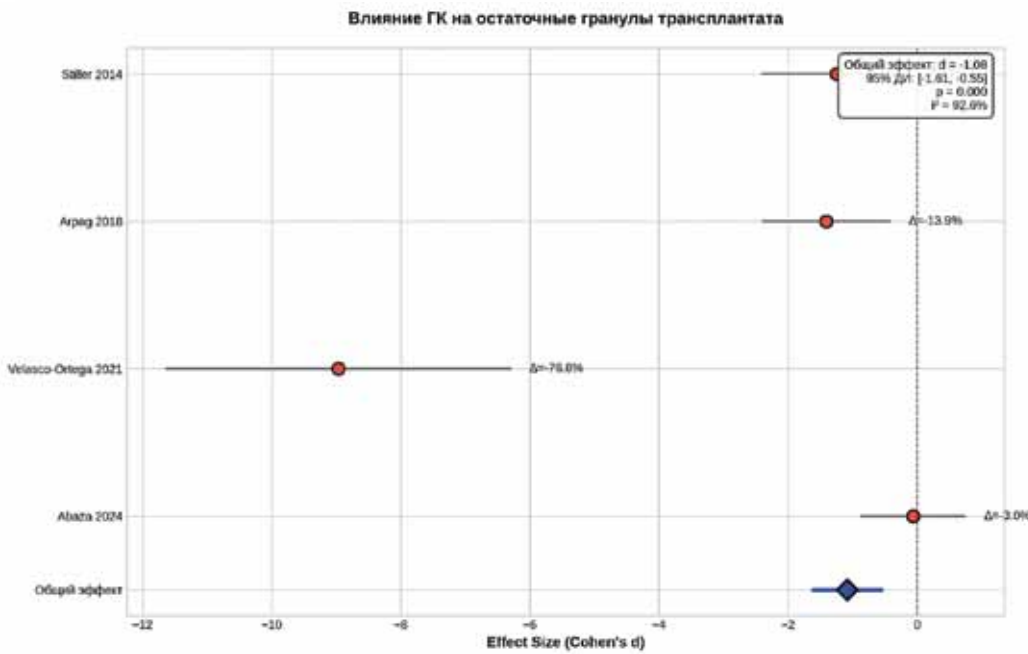
## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Визуализация результатов метааналитического исследования (рис. 3)

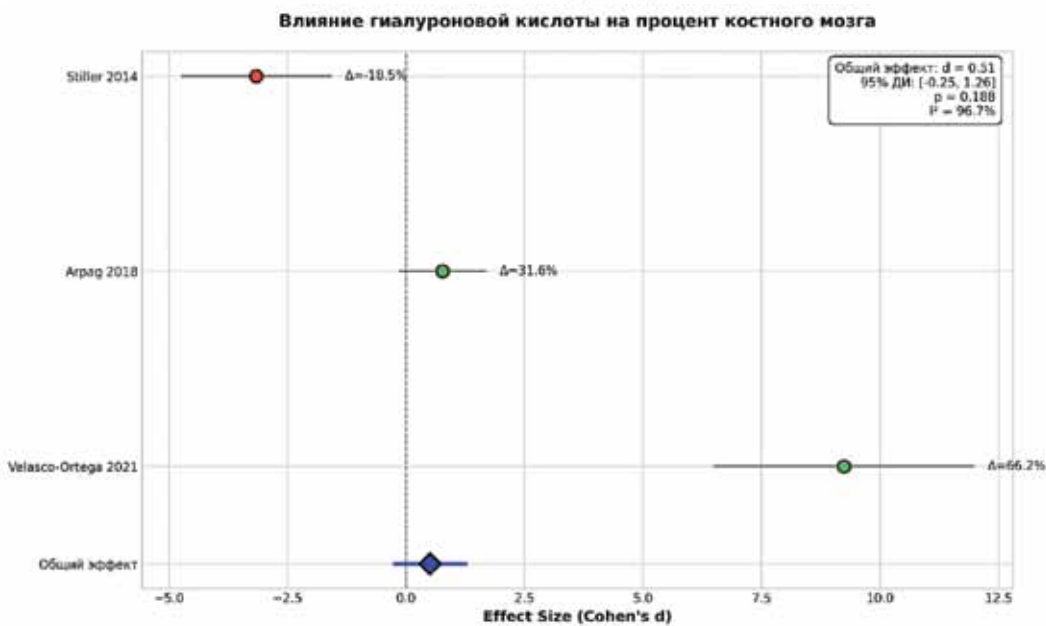
*Описание:* график демонстрирует индивидуальные эффекты четырех исследований и общий объединенный эффект. Все исследования, кроме Velasco-



**Рис. 3.** Влияние ГК на процент площади образования костных структур (источник: составлено авторами)  
**Fig. 3.** Effect of hyaluronic acid on the percentage area of newly formed bone (Sources: compiled by the author)



**Рис. 4.** Влияние ГК на процент площади остаточных гранул трансплантата (источник: составлено авторами)  
**Fig. 4.** Effect of hyaluronic acid on the percentage area of residual graft particles (Sources: compiled by the author)



**Рис. 5.** Влияние ГК на процент площади соединительной ткани / костного мозга (источник: составлено авторами)  
**Fig. 5.** Effect of hyaluronic acid on the percentage area of connective tissue and bone marrow spaces (Sources: compiled by the author)

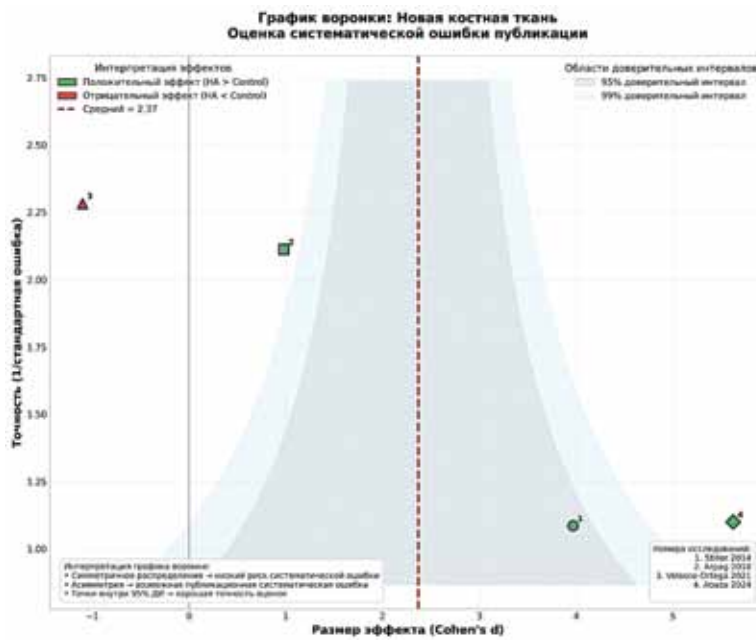


Рис. 6. График воронки: новая костная ткань (источник: составлено авторами)

Fig. 6. Funnel plot for newly formed bone (Sources: compiled by the author)

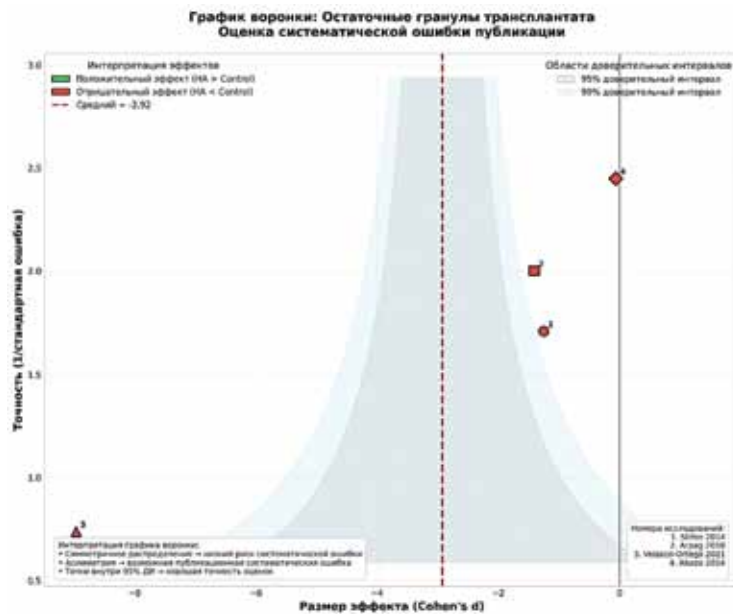


Рис. 7. График воронки: остаточные гранулы трансплантата (источник: составлено авторами)

Fig. 7. Funnel plot for residual graft particles (Sources: compiled by the author)

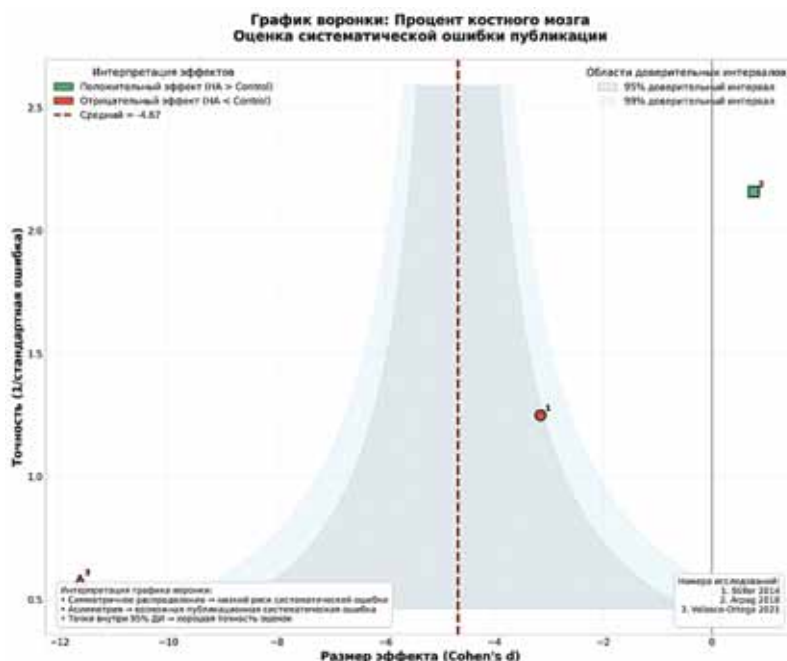


Рис. 8. График воронки: процент соединительной ткани / костного мозга (источник: составлено авторами)

Fig. 8. Funnel plot for the percentage of connective tissue/bone marrow (Sources: compiled by the author)

Ortega et al. (2021), показывают дополнительное положительное влияние ГК на формирование кости *de novo* [25].

**Ключевые данные:**

- Stiller et al.:  $\Delta = +72,9\%$  ( $d = 3,08$ );
- Arpag et al.:  $\Delta = +14,1\%$  ( $d = 0,85$ );
- Velasco-Ortega et al.:  $\Delta = -10,3\%$  ( $d = -1,25$ );
- Abaza et al.:  $\Delta = +135,6\%$  ( $d = 4,77$ )

**Общий эффект (рис. 4):**

$d = 0,84$  (95% ДИ: 0,28 до 1,40),  $p = 0,004$ ,  $I^2 = 94,9\%$

**Описание:** все исследования демонстрируют уменьшение остаточных гранул в присутствии ГК. Наиболее выраженный эффект наблюдается в исследовании Velasco-Ortega et al. (2021).

**Ключевые данные:**

- Stiller et al.:  $\Delta = -10,3\%$  ( $d = -1,13$ )
- Arpag et al.:  $\Delta = -13,9\%$  ( $d = -1,39$ )
- Velasco-Ortega et al.:  $\Delta = -76,8\%$  ( $d = -8,49$ )
- Abaza et al.:  $\Delta = -3,0\%$  ( $d = -0,06$ )

**Общий эффект (рис. 5):**

$d = -1,08$  (95% ДИ: -1,61 до -0,55),  $p = 0,000$ ,  $I^2 = 92,6\%$

**Описание.** Эффекты вариативны: в двух исследованиях наблюдается уменьшение % соединительной ткани/костного мозга, в одном – увеличение.

**Ключевые данные:**

- Stiller et al.:  $\Delta = -18,5\%$  ( $d = -2,88$ )
- Arpag et al.:  $\Delta = +31,6\%$  ( $d = 0,79$ )
- Velasco-Ortega et al.:  $\Delta = 66,2\%$  ( $d = -10,79$ )

**Общий эффект:**

$d = 0,51$  (95% ДИ: -0,25 до 1,26),  $p = 0,188$ ,  $I^2 = 96,7\%$

**Оценка систематической ошибки публикаций (рис. 6-8)**

**Интерпретация:** графики воронки демонстрируют относительную симметричность распределения исследований, что указывает на низкий риск систематической ошибки публикаций. Отсутствие явной асимметрии подтверждает надежность полученных результатов.

**Сводные статистические результаты (рис. 9, табл. 2)**

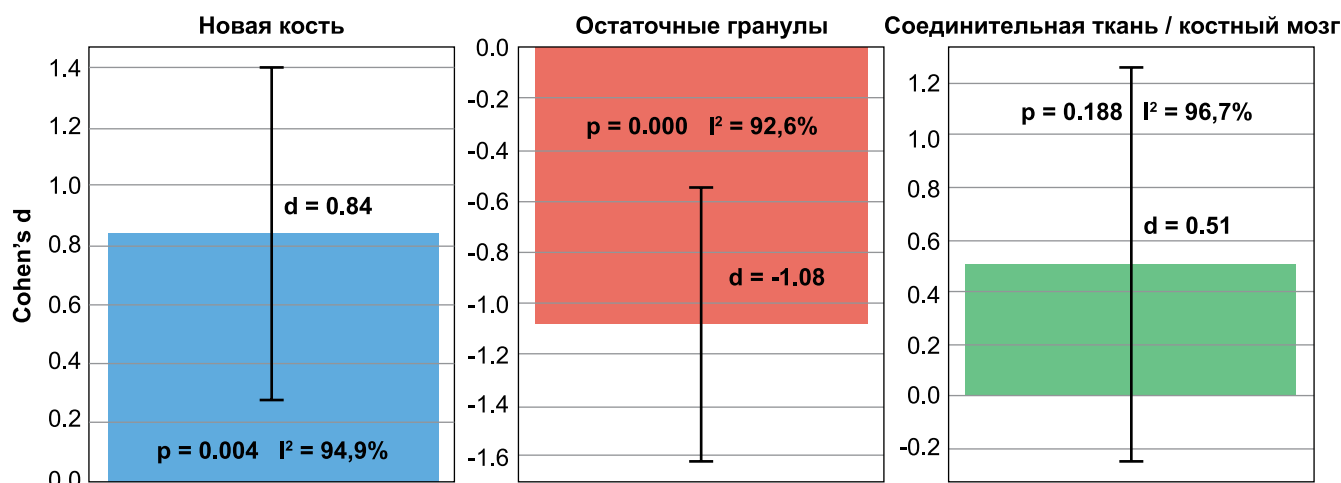
**Факторы гетерогенности**

Все три параметра оценки исходов демонстрируют высокую степень гетерогенности ( $I^2$ ), что объясняется следующими факторами: концентрация ГК и формы – в виде гелей с различной молекулярной массой, в виде пасты, шитых или жестких каркасов; разное происхождение и химизм остеозамещающих биоматериалов; характеристика реципиентных тканей – одна из стенок замещаемых костных дефектов не проявляет свойств остеогенности (шнайдерова мембрана и твердая мозговая оболочка); выбор авторами оценочных параметров костного замещения в разные сроки наблюдений.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Выбор тематики систематического обзора с метаанализом обусловлен накопившейся исследовательской информацией о полезном влиянии биологически активного компонента внеклеточного матрикса – экзогенной ГК на процессы репарации костей. Как было выяснено, ГК является биологической основой внеклеточного матрикса, содействуя запуску процессов замещения утраченных костных структур и улучшая результаты лечения [26]. Небольшое число статей для метааналитического исследо-

**Сводные результаты метаанализа**



**Рис. 9.** Сводный график результатов: визуальное представление общих эффектов для трех параметров оценки с доверительными интервалами и р-значениями (источник: составлено авторами)

**Fig. 9.** Summary plot of the meta-analysis showing the overall effects for the three outcome measures with confidence intervals and p values (Sources: compiled by the author)

**Таблица 2.** Результаты метаанализа (источник: составлено авторами)  
**Table 2.** Meta-analysis results (Sources: compiled by the author)

Исход Outcome	Число исследований Number of studies	Среднее Δ% Mean Δ%	Cohen's d (95% ДИ) Cohen's d (95% CI)	p-значение p value	I <sup>2</sup>	Статистическая значимость Statistical significance	Параметры оценки Outcome measures
<b>Новая костная ткань</b> Newly formed bone tissue	4	+53,1%	0,84 (0,28 до 1,40)	0,004	94,9%	<b>Значима</b> Statistically significant difference	<b>Положительная тенденция</b> Positive trend
<b>Остаточные гранулы</b> Residual granules	4	-26,0%	-1,08 (-1,61 до -0,55)	0,000	92,6%	<b>Значима</b> Statistically significant difference	<b>Положительная тенденция</b> Positive trend
<b>СТ / костный мозг</b> Connective tissue / bone marrow	3	26,4%	-0,51 (-0,25 до 1,26)	0,188	96,7%	<b>Незначима</b> Statistically insignificant difference	<b>Неоднозначный эффект</b> Unclear effect

вания связано, по-видимому, с новизной тематики в стоматологии. В результате отбора рандомизированных контролируемых испытаний, включая split-mouth инструмент, найдены только четыре релевантных исследования с подходящим уровнем оценки систематической ошибки.

Согласно данным метаанализа, влияние ГК на появление в зоне репарации костных структур и оставшихся нерезорбированными гранул биоматериала было определено как статистически значимая положительная тенденция при 95% доверительном интервале (p значение = 0,003, доверительный интервал = 0,275; 1,404 и p-значение = 0,000, доверительный интервал = -1,615; -0,547, соответственно). Процент площади соединительной ткани / костного мозга в присутствии ГК (тестовая группа) не показал существенных различий в сравнении с контролем, при 95% доверительном интервале (p значение = 0,188, доверительный интервал = -0,248; 1,263). Данные оценок проведенного нами метаанализа частично согласуются с результатами С. Eeckhout et al. (2022) [8], в то время как в недавнем систематическом обзоре С. Lorenzi et al. (2024) [27] не было обнаружено достоверной разницы параметров замещения костных структур при сходной методологии исследований с включением различных свойств вязкоупругости экзогенной ГК и без нее.

Высокую степень гетерогенности оценки исходов можно объяснить использованием биоматериалов с разной способностью к резорбции (ксенографты vs аллопластических материалов (бета-трикальция фосфат, двухфазный кальция фосфат) vs аутогенных трансплантатов в контрольных группах); разными локализациями дефектов альвеолярного гребня (субантральный регион с выполнением синуслифтинга vs альвеолярного гребня с обеими кортикальными пластинками; отличающимися паттернами костного образования (альвеолярная челюстная кость vs

теменной кости), а также формами ГК (раствор vs паста/замаска sv шитого геля vs жесткие формы подложки). Также была обнаружена неоднородность используемых авторами параметров оценки репаративного ответа, характерная для других текущих публикаций по тематике [8, 28-30].

Сопоставив оценки костного роста в найденных работах с принятой номенклатурой в гистоморфометрии [31], мы обратили внимание на ряд спорных обобщений, применяемых авторами, в характеристиках процессов замещения тканей альвеолярного челюстного гребня. Действительно, опираясь на представленные в публикациях методики гистологической, гистоморфометрической и клинической оценки результатов, сложно заключить о воздействии ГК, например, на процессы остеозамещения через 9 месяцев, как в работе Velasco-Ortega et al. (2022) [25], когда влияние вмешивающихся факторов, модифицирующих результат, неочевидно.

Ключевой особенностью челюстных костей является принадлежность к паттерну интрамедуллярного остеогенеза (или прямого костного образования), принципиально отличаясь от энхондральной модели. В экспериментальной работе на минипигах, физиология, патология и иммунный ответ которых сходны с человеческими, визуализировано замещение дефектов АЧГ путем васкуляризации de novo за счет запуска в них событий кроветворения [26]. В дефектах АЧГ в ходе реорганизации кровяного сгустка появляются синусоидальные капилляры с островками гемопоэтических клеток, часть из которых (неприкрепленные) мигрирует в окружающую ткань через прерывистую эндотелиальную выстилку. Они быстро дифференцируются в обилие преимущественно сегментоядерных гранулоцитов с последующим образованием переходных/промежуточных клеточных форм. В результате появляется соединительнотканная сетчатая основа будущих костномозговых про-

странств, где формируются новые ретикулофиброзные костные перекладины/балки остеоцитарного строения; последующие итерации дифференцировки миофибробластов в полинуклеарные остеоциты обеспечивают аппозиционный костный рост с формированием костных балок/трабекул. Характеристиками последовательности и полноты отмеченных процессов определяется морфология АЧГ и долговременность его функций как несущей структуры. Также в этой работе было продемонстрировано, что остаточный остеоиндуктивный биоматериал вызывает дезорганизацию и блокаду гемокapилляров с потерей функции кроветворения в участке репарации, что ведет к морфофункциональной ущербности – появлению в межбалочных пространствах фиброзных изменений и обызвествления структур на фоне отсутствия межклеточных контактов (отсутствие эндоста) как условия для клеточной активности.

На основании изложенного перечисленные ниже исходы лечения и оценочные характеристики, найденные в выбранных нами источниках для метаанализа, такие как: 1) «увеличение плотности зон реконструкции», «улучшение интеграции трансплантата», «снижение усадки трансплантата», «сохранение высоты костных лунок после экстракции зубов», определяемые рентгенологически (КЛКТ, микрокомпьютерная томография) и 2) «улучшение кровоснабжения», «увеличение процента площади костного мозга», «оценка остеоида», «оценка ветвления костных балок», оцененные авторами с помощью гистологического анализа, вряд ли могут помочь в объяснении характера протекающих процессов (с присутствием экзогенной ГК или без нее) для прогнозирования дальнейшего ремоделирования тканевых структур.

Более убедительным представляется изучение гистологических процессов, выбранных из следующего списка, в зависимости от времени проводимого

вмешательства: 1) определение распространенности синусоидальных капилляров с островками гемопоэтических стволовых клеток в очаге репарации; 2) активность протекания клеточных процессов (миграция, дифференцировка, пролиферация); 3) характеристика ретикулярной ткани/ костномозговых пространств; 4) регистрация процесса дифференцировки миофибробластов в полинуклеарные остеоциты; 5) активность (плотность) межклеточных и клеточно-матриксных контактов; 6) формирование ретикулофиброзных костных перекладин/балок с остеоцитами; 7) оценка процессов тесселяции/минерализации костных балок/трабекул; 8) формирование или наличие эндоста.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящий метаанализ продемонстрировал положительную тенденцию к увеличению образования новых минерализованных структур альвеолярного челюстного гребня при сочетанном использовании ГК с современными остеоиндуктивными биоматериалами. Хотя влияние экзогенной ГК на костеобразование требует дальнейших исследований, комбинированные положительные эффекты свидетельствуют в пользу применения этого высокомолекулярного полимера с вязкоэластичными свойствами в качестве ценного дополнения в восстановительно-реконструктивной хирургии. При этом различия в методологии и оценках репаративных процессов в челюстных костях с интрамедуллярным костным ростом не позволяют пока сделать однозначных выводов на достаточном материале. Несмотря на полученный положительный общий эффект ( $p = 0,004$  для новой кости), высокая гетерогенность данных требует осторожной интерпретации результатов и диктует важность стандартизации протоколов исследований для окончательного подтверждения эффекта.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Majidinia M, Sadeghpour A, Yousefi B. The roles of signaling pathways in bone repair and regeneration. *J Cell Physiol.* 2018;233(4):2937-2948. <https://doi.org/10.1002/jcp.26042>
- Couso-Queiruga E, Stuhr S, Tattan M, Chambro-ne L, Avila-Ortiz G. Post-extraction dimensional changes: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Periodontol.* 2021;48(1):126-144/ <https://doi.org/10.1111/jcpe.13390>
- Cardaropoli G, Araújo M, Lindhe J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *J. Clin. Periodontol.* 2003;30(9):809-818. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2003.00366.x>
- Bozo IY, Drobyshev AY, Redko NA, Komlev VS, Isaev AA, Deev RV. Bringing a Gene-Activated Bone Substitute Into Clinical Practice: From Bench to Bedside. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;9:599300/ <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.599300>
- Пресняков ЕВ, Курбонов ХР, Сорочану ИП, Жемков НИ, Галбацов ДФ, Подлужный ПС, и др. Регенерационный остеогенез на границе ткань-костнопластический материал. *Морфология.* 2023;161(4):33-42/ <https://doi.org/10.17816/morph.629963>
- Перова МД, Ананич АЮ, Веревкин АА, Севостьянов ИА, Мелконян КИ, Самохвалова ИД, и др. Замещение дефектов альвеолярного челюстного гребня неиндуцирующими биоматериалами в контексте паттерна прямого костного образования: результаты эксперимента. *Российский стоматологический журнал.* 2025;29(4):327-337. <https://doi.org/10.17816/dent678800>
- West DC, Hampson IN, Arnold F, Kumar S. Angiogenesis induced by degradation products of hyaluronic

acid. *Science*. 1985;228(4705):1324-6.

<https://doi.org/10.1126/science.2408340>

8. Eeckhout C, Ackerman J, Glibert M, Cosyn J. A randomized controlled trial evaluating hyaluronic acid gel as wound healing agent in alveolar ridge preservation. *J. Clin. Periodontol*. 2022;Mar;49(3):280-291.

<https://doi.org/10.1111/jcpe.13589>

9. Abaza G, Abdel Gaber HK, Afifi NS, Adel-Khattab D. Injectable platelet rich fibrin versus hyaluronic acid with bovine derived xenograft for alveolar ridge preservation. A randomized controlled clinical trial with histomorphometric analysis. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res*. 2024;26(1):88-102.

<https://doi.org/10.1111/cid.13289>

10. James AW, LaChaud G, Shen J, Asatrian G, Nguyen V, Zhang X, et al. A Review of the clinical side effects of bone morphogenetic protein-2. *Tissue Eng Part B Rev*. 2016;22(4):284-297.

<https://doi.org/10.1089/ten.teb.2015.0357>

11. Lopez-Pacheco A, Soto-Penalzoza D, Gomez M, Penarrocha-Oltra D, Alarcon MA. Socket seal surgery techniques in the esthetic zone: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Int. J. Implant. Dent*. 2021;7(1):13.

<https://doi.org/10.1186/s40729-021-00294-2>

12. Retzepi M, Donos N. Guided Bone Regeneration: Biological Principle and Therapeutic Applications. *Clin. Oral Implant. Res*. 2010;21(6):567-76.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.01922.x>

13. Litwiniuk M, Krejner A, Speyrer MS, Gauto AR, Grzela T. Hyaluronic acid in inflammation and tissue regeneration. *Wounds*. 2016; 28(3):78-88. Режим доступа:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26978861/>

14. Asparuhova MB, Chappuis V, Stahl A, Buser D, Sculean A. Role of hyaluronan in regulating self-renewal and osteogenic differentiation of mesenchymal stromal cells and pre-osteoblasts. *Clin Oral Investig*. 2020;24(11):3923-37.

<https://doi.org/10.1007/s00784-020-03259-8>

15. Gurbuz E, Dursun E, Vatansever A, Caglayan F. Microcomputed tomographic analysis of bone microarchitecture after sinus augmentation with hyaluronic matrix: a case-control study. *Oral Maxillofac Surg*. 2022;26(3):431-7.

<https://doi.org/10.1007/s10006-021-01002-5>

16. Tan WL, Wong TL, Wong MC, Lang NP. A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23(5):1-21.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02375.x>

17. Jafer MA, Salem RM, Hakami FB, Ageeli RE, Alhazmi TA, Bhandi S, Patil S. Techniques for extraction socket regeneration for alveolar ridge preservation. *J Contemp Dent Pract*. 2022;23(2):245-50. Режим доступа:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35748457/>

18. Kyyak S, Blatt S, Wiesmann N, Smeets R, Kaemmerer PW. Hyaluronic Acid with Bone Substitutes Enhance Angiogenesis In Vivo. *Materials (Basel)*. 2022;15(11):3839.

<https://doi.org/10.3390/ma15113839>

19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.

<https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

20. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.

<https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>

21. Viana J, Machado V, Proença L, Chambrone L, Mendes JJ, Botelho J. Comparative assessment of Cochrane's RoB and RoB2 in dentistry trials: a meta-research study. *Syst Rev*, 2025;14:154.

<https://doi.org/10.1186/s13643-025-02901-4>

22. Arpağ OF, Damlar I, Altan A, Tatli U, Gunay A. To what extent does hyaluronic acid affect healing of xenografts? A histomorphometric study in rabbits. *J Appl Oral Sci*. 2018;26:e20170004.

<https://doi.org/10.1590/1678-7757-2017-0004>

23. Abaza G, Gaber HKA, Afifi NS, Adel-Khattab D. Injectable platelet rich fibrin versus hyaluronic acid with bovine derived xenograft for alveolar ridge preservation. A randomized controlled clinical trial with histomorphometric analysis. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res*. 2024;26(1):88-102.

<https://doi.org/10.1111/cid.13289>

24. Stiller M, Kluk E, Bohner M, Lopez-Heredia MA, Muller-Mai C, Knab C. Performance of  $\beta$ -tricalcium phosphate granules and putty, bone grafting materials after bilateral sinus floor augmentation in humans. *Bio-materials*. 2014;35(10):3154-63.

<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.12.068>

25. Velasco-Ortega E, Valente NA, Iezzi G, Petrini M, Derchi G, Barone A. Maxillary sinus augmentation with three different biomaterials: Histological, histomorphometric, clinical, and patient-reported outcomes from a randomized controlled trial. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res*. 2021;23(1):86-95.

<https://doi.org/10.1111/cid.12964>

26. Zhu H, Mitsushashi N, Klein A, Barsky LW, Weinberg K, Barr ML, et al. The role of the hyaluronan receptor CD44 in mesenchymal stem cell migration in the extracellular matrix. *Stem Cells*. 2006;24(4):928-35.

<https://doi.org/10.1016/j.stemcells.2005.0186>

27. Lorenzi C, Leggeri A, Cammarota I, Carosi P, Mazzetti V, Arcuri C. Hyaluronic Acid in Bone Regeneration: Systematic Review and Meta-Analysis. *Dent. J (Basel)*. 2024;12(8):263.

<https://doi.org/10.3390/dj12080263>

28. Engstrom PE, Shi XQ, Tronje G, Larsson A, Welanders U, Frithiof L, et al. The effect of hyaluronan on bone and soft tissue and immune response in wound healing. *J. Periodontol*. 2001;72(9):1192-200.

<https://doi.org/10.1902/jop.2000.72.9.1192>

29. Husseini B, Friedmann A, Wak R, Ghosn N, Khoury G, El Ghouli T, et al. Clinical and radiographic assessment of cross-linked hyaluronic acid addition in demineralized bovine bone based alveolar ridge preservation: A human

randomized split-mouth pilot study. *J. Stomatol. Oral Maxillofac. Surg.* 2023;124(4):101426.

<https://doi.org/10.1016/j.jormas.2023.101426>

30. Alcântara CEP, Castro MAA., Noronha MS, Martins-Junior PA, Mendes RM, Caliarí MV, et al. Hyaluronic acid accelerates bone repair in human dental sockets: A randomized triple-blind clinical trial. *Braz. Oral Res.* 2018;32:e84.

<https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0084>

## REFERENCES

1. Majidinia M, Sadeghpour A, Yousefi B. The roles of signaling pathways in bone repair and regeneration. *J Cell Physiol.* 2018;233(4):2937-2948.

<https://doi.org/10.1002/jcp.26042>

2. Couso-Queiruga E, Stuhr S, Tattan M, Chambrone L, Avila-Ortiz G. Post-extraction dimensional changes: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Periodontol.* 2021;48(1):126-144.

<https://doi.org/10.1111/jcpe.13390>

3. Cardaropoli G, Araújo M, Lindhe J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *J. Clin. Periodontol.* 2003;30(9):809-818.

<https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2003.00366.x>

4. Bozo IY, Drobyshv AY, Redko NA, Komlev VS, Isaev AA, Deev RV. Bringing a Gene-Activated Bone Substitute Into Clinical Practice: From Bench to Bedside. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;9:599300.

<https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.599300>

5. Presnyakov E.V., Kurbonov K.R., Sorochanu I.P., Zhemkov N.I., Galbatsov D.F., Podluzhny P.S., et al. Regenerative osteogenesis at the interface of tissue-osteoplastic material. *Morphology.* 2023;161(4):33-42 (In Russ.).

<https://doi.org/10.17816/morph.629963>

6. Perova M.D., Ananich A.Y., Verevkin A.A., Sevostyanov I.A., Melkonyan K.I., Samokhvalova I.D., et al. Intramembranous ossification in alveolar ridge defect repair using noninductive biomaterials: experimental study. *Russian Journal of Dentistry.* 2025;29 (4):327-337 (In Russ.).

<https://doi.org/10.17816/dent678800>

7. West DC, Hampson IN, Arnold F, Kumar S. Angiogenesis induced by degradation products of hyaluronic acid. *Science.* 1985;228(4705):1324-6.

<https://doi.org/10.1126/science.2408340>

8. Eeckhout C, Ackerman J, Glibert M, Cosyn J. A randomized controlled trial evaluating hyaluronic acid gel as wound healing agent in alveolar ridge preservation. *J. Clin. Periodontol.* 2022;Mar;49(3):280-291.

<https://doi.org/10.1111/jcpe.13589>

9. Abaza G, Abdel Gaber HK, Afifi NS, Adel-Khattab D. Injectable platelet rich fibrin versus hyaluronic acid with bovine derived xenograft for alveolar ridge preservation. A randomized controlled clinical trial with histomorphometric analysis. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* 2024;26(1):88-102.

<https://doi.org/10.1111/cid.13289>

10. James AW, LaChaud G, Shen J, Asatrian G, Nguyen V, Zhang X, et al. A Review of the clinical side effects

31. Dempster DW, Compston JE, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, et al. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res.* 2013;28(1):2-17.

<https://doi.org/10.1002/jbmr.1805>

of bone morphogenetic protein-2. *Tissue Eng Part B Rev.* 2016;22(4):284-297.

<https://doi.org/10.1089/ten.teb.2015.0357>

11. Lopez-Pacheco A, Soto-Penaloza D, Gomez M, Penarrocha-Oltra D, Alarcon MA. Socket seal surgery techniques in the esthetic zone: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Int. J. Implant. Dent.* 2021;7(1):13.

<https://doi.org/10.1186/s40729-021-00294-2>

12. Retzepi M, Donos N. Guided Bone Regeneration: Biological Principle and Therapeutic Applications. *Clin. Oral Implant. Res.* 2010;21(6):567-76.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.01922.x>

13. Litwiniuk M, Krejner A, Speyrer MS, Gauto AR, Grzela T. Hyaluronic acid in inflammation and tissue regeneration. *Wounds.* 2016;28(3):78-88. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26978861/>

14. Asparuhova MB, Chappuis V, Stahli A, Buser D, Sculean A. Role of hyaluronan in regulating self-renewal and osteogenic differentiation of mesenchymal stromal cells and pre-osteoblasts. *Clin Oral Investig.* 2020;24(11):3923-37.

<https://doi.org/10.1007/s00784-020-03259-8>

15. Gurbuz E, Dursun E, Vatansver A, Caglayan F. Microcomputed tomographic analysis of bone microarchitecture after sinus augmentation with hyaluronic matrix: a case-control study. *Oral Maxillofac Surg.* 2022;26(3):431-7.

<https://doi.org/10.1007/s10006-021-01002-5>

16. Tan WL, Wong TL, Wong MC, Lang NP. A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23 (5):1-21.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02375.x>

17. Jafer MA, Salem RM, Hakami FB, Ageeli RE, Al-hazmi TA, Bhandi S, Patil S. Techniques for extraction socket regeneration for alveolar ridge preservation. *J Contemp Dent Pract.* 2022;23(2):245-50. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35748457/>

18. Kyyak S, Blatt S, Wiesmann N, Smeets R, Kaemmerer PW. Hyaluronic Acid with Bone Substitutes Enhance Angiogenesis In Vivo. *Materials (Basel).* 2022;15(11):3839.

<https://doi.org/10.3390/ma15113839>

19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.

<https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

20. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>

21. Viana J, Machado V, Proença L, Chambrone L, Mendes JJ, Botelho J. Comparative assessment of Cochrane's RoB and RoB2 in dentistry trials: a meta-research study. *Syst Rev*. 2025;14:154. <https://doi.org/10.1186/s13643-025-02901-4>

22. Arpağ OF, Damlar I, Altan A, Tatlı U, Gunay A. To what extent does hyaluronic acid affect healing of xenografts? A histomorphometric study in rabbits. *J Appl Oral Sci*. 2018;26:e20170004. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2017-0004>

23. Abaza G, Gaber HKA, Afifi NS, Adel-Khattab D. Injectable platelet rich fibrin versus hyaluronic acid with bovine derived xenograft for alveolar ridge preservation. A randomized controlled clinical trial with histomorphometric analysis. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res*. 2024;26(1):88-102. <https://doi.org/10.1111/cid.13289>

24. Stiller M, Kluk E, Bohner M, Lopez-Heredia MA, Muller-Mai C, Knab C. Performance of  $\beta$ -tricalcium phosphate granules and putty, bone grafting materials after bilateral sinus floor augmentation in humans. *Biomaterials*. 2014;35(10):3154-63. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.12.068>

25. Velasco-Ortega E, Valente NA, Iezzi G, Petrini M, Derchi G, Barone A. Maxillary sinus augmentation with three different biomaterials: Histological, histomorphometric, clinical, and patient-reported outcomes from a randomized controlled trial. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res*. 2021;23(1):86-95. <https://doi.org/10.1111/cid.12964>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

### Автор, ответственный за связь с редакцией:

**Перова Марина Дмитриевна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Кубанского государственного медицинского университета, Краснодар, Российская Федерация

Для переписки: mperova2013@yandex.ru  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6974-6407>

**Аляюб Ияд**, аспирант кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Кубанского государственного медицинского университета, Краснодар, Российская Федерация

Для переписки: iyadalayoub@yahoo.com  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0007-3888-8024>

**Андреев Георгий Владимирович**, студент 5-го курса стоматологического факультета Кубанского государственного медицинского университета, Краснодар, Российская Федерация

Для переписки: vip.georgiandreev2003@mail.ru  
ORCID: <http://orcid.org/0009-0004-7581-3388>

**Самохвалова Инна Дмитриевна**, аспирант кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой

26. Zhu H, Mitsuhashi N, Klein A, Barsky LW, Weinberg K, Barr ML, et al. The role of the hyaluronan receptor CD44 in mesenchymal stem cell migration in the extracellular matrix. *Stem Cells*. 2006;24(4):928-35. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2005-0186>

27. Lorenzi C, Leggeri A, Cammarota I, Carosi P, Mazzetti V, Arcuri C. Hyaluronic Acid in Bone Regeneration: Systematic Review and Meta-Analysis. *Dent. J (Basel)*. 2024;12(8):263. <https://doi.org/10.3390/dj12080263>

28. Engstrom PE, Shi XQ, Tronje G, Larsson A, Weiland U, Frithiof L, et al. The effect of hyaluronan on bone and soft tissue and immune response in wound healing. *J. Periodontol*. 2001;72(9):1192-200. <https://doi.org/10.1902/jop.2000.72.9.1192>

29. Hussein B, Friedmann A, Wak R, Ghosn N, Khoury G, El Ghoul T, et al. Clinical and radiographic assessment of cross-linked hyaluronic acid addition in demineralized bovine bone based alveolar ridge preservation: A human randomized split-mouth pilot study. *J. Stomatol. Oral Maxillofac. Surg*. 2023;124(4):101426. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2023.101426>

30. Alcântara CEP, Castro MAA., Noronha MS, Martins-Junior PA, Mendes RM, Caliarı MV, et al. Hyaluronic acid accelerates bone repair in human dental sockets: A randomized triple-blind clinical trial. *Braz. Oral Res*. 2018;32:e84. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0084>

31. Dempster DW, Compston JE, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, et al. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res*. 2013;28(1):2-17. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1805>

хирургии Кубанского государственного медицинского университета, Краснодар, Российская Федерация

Для переписки: samoxvalovai@mail.ru  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0360-8882>

**Гюлумян Камила Ваниковна**, студентка 5-го курса стоматологического факультета Кубанского государственного медицинского университета, Краснодар, Российская Федерация

Для переписки: corpus@ksma.ru  
ORCID: <http://orcid.org/0009-0004-2556-8011>

**Калайдина Галина Вениаминовна**, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры анализа данных и искусственного интеллекта Кубанского государственного университета, Краснодар, Российская Федерация

Для переписки: gkalaidina@yandex.ru  
ORCID: <http://orcid.org/0009-0001-9510-4827>

**Халафян Алексан Альбертович**, доктор технических наук, профессор кафедры анализа данных и искусственного интеллекта, Краснодар, Российская Федерация

Для переписки: statlab@kubsu.ru  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2324-3649>

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Corresponding author:**

**Marina D. Perova**, DDS, PhD, DSc, Docent, Professor, Department of the Oral and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

For correspondence: mperova2013@yandex.ru  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6974-6407>

**Iyad Alayoub**, DDS, PhD student, Department of the Oral and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

For correspondence: iyadalayoub@yahoo.com  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0007-3888-8024>

**Georgy V. Andreev**, 5<sup>th</sup> year student, Dental School, Department of the Oral and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

For correspondence: vip.georgiandreev2003@mail.ru  
ORCID: <http://orcid.org/0009-0004-7581-3388>

**Inna D. Samokhvalova**, DDS, PhD student, Department of the Oral and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

For correspondence: samokhvalovai@mail.ru  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0360-8882>

**Kamila V. Gulumyan**, 5<sup>th</sup> year student, Dental School, Department of the Oral and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

For correspondence: corpus@ksma.ru  
ORCID: <http://orcid.org/0009-0004-2556-8011>

**Galina V. Kalaidina**, PhD, Associate Professor, Department of the Data Analysis and Artificial Intelligence, Kuban State University, Krasnodar, Russian Federation

For correspondence: gkalaidina@yandex.ru  
ORCID: <http://orcid.org/0009-0001-9510-4827>

**Aleksan A. Khalafyan**, PhD, DSc, Professor, Department of the Data Analysis and Artificial Intelligence, Kuban State University, Krasnodar, Russian Federation

For correspondence: statlab@kubsu.ru  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2324-3649>

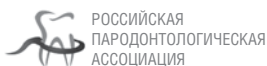
**Поступила / Article received 28.01.2026**

**Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2026**

**Принята к публикации / Accepted 18.02.2026**

**Вклад авторов в работу.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE, а также согласны принять на себя ответственность за все аспекты работы: Перова М. Д. – разработка концепции, разработка методологии, формальный анализ, написание рукописи – рецензирование и редактирование; Альаюб И. – разработка концепции, разработка методологии, формальный анализ; Андреев Г. В. – проведение исследования, формальный анализ, написание черновика рукописи; Самохвалова И. Д. – проведение исследования, формальный анализ, написание черновика рукописи; Гюлумян К. В. – проведение исследования, формальный анализ, написание черновика рукописи; Калайдина Г. В. – формальный анализ, валидация результатов; Халафян А. А. – формальный анализ, валидация результатов.

**Authors' contribution.** All authors confirm that their contributions comply with the international ICMJE criteria and agree to take responsibility for all aspects of the work: M. D. Perova – conceptualization, methodology, formal analysis, writing – review and editing; I. Alayoub – conceptualization, methodology, formal analysis; G. V. Andreev – investigation, formal analysis, writing – original draft preparation; I. D. Samokhvalova – investigation, formal analysis, writing – original draft preparation; K. V. Gulumyan – investigation, formal analysis, writing – original draft preparation; G. V. Kalaidina – formal analysis, validation; A. A. Khalafyan – formal analysis, validation.



ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСКОЙ ГРУППЫ РПА

## Журнал «Стоматология детского возраста и профилактика»

Стоимость годовой подписки в печатном виде на 2026 год по России – 5000 рублей

**Подписной индекс в каталоге «Урал-Пресс» – ВН002232**

Электронная версия в открытом доступе

**[www.detstom.ru](http://www.detstom.ru)**

PubMed NLM ID:101516363

Импакт-фактор: 1.3