

АНОТАЦІЯ

Ларкіна С. О. Патолофізіологічне обґрунтування застосування гіалуронової кислоти у комплексному лікуванні інволютивних змін шкіри та пародонту. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2022.

Протягом життя морфо-функціональна структура організму продовжує змінюватися не лише після ембріогенезу та статевого розвитку, а й з календарним віком. Зміни відбуваються безперервно, що призводить до формування нових системних відносин в організмі та нових адаптивних взаємодій із середовищем. Біологічний вік відображає ступінь старіння організмів в цілому, а також окремих органів, елементів і систем їх організмів, ступінь змін яких може бути різним за однакового календарного віку. Одним із факторів, що впливають на старіння шкіри, є виснаження резервів ендогенної гіалуронової кислоти та, пов'язана з цим, зміна функції позаклітинного матриксу шкіри. У практику медицини давно увійшло ін'єкційне введення гіалуронової кислоти у старіючій шкірі для відновлення обсягу та покращення функціонування.

Застосування гіалуронової кислоти у стоматологічній практиці також досить поширеною практикою. Препарати гіалуронової кислоти використовуються при лікуванні захворювань зубо-щелепної системи, тканин пародонту, у тому числі ревіталізації ясенних сосочків. Гіалуронова кислота є ключовим елементом м'яких тканин пародонту, ясен та періодонтальної зв'язки, а також твердих тканин, таких як альвеолярна кістка та цемент.

Аналіз сучасних даних літератури виявив багатofункціональну роль гіалуронової кислоти у загоєнні ран загалом на надав можливість припустити

захисне значення гіалуронової кислоти при процесах загоєння мінералізованих і не мінералізованих тканин пародонта.

Дисертаційна робота присвячена патофізіологічному обґрунтуванню та визначенню ефективності застосування гіалуронової кислоти у комплексному лікуванні інволютивних змін шкіри та пародонту. В якості критеріїв визначення ефективності застосування лікарських сполук нами були обрані морфологічні та біохімічні показники функціональної активності шкіри та тканини пародонту експериментальних тварин.

У процесі роботи передбачалося розв'язати наступні завдання: дослідити вплив гіалуронової кислоти різних концентрацій на морфологічні структури шкіри в умовах експерименту; визначити особливості функціонування антиоксидантних систем порожнини рота в умовах експериментального пародонтиту при застосуванні різних концентрацій гіалуронової кислоти; оцінити вплив різних концентрацій гіалуронової кислоти на остеорезорбцію в умовах експериментального періодонтиту; оцінити вплив різних концентрацій гіалуронової кислоти та гідроксиапатиту на остеорезорбцію в умовах експериментального періодонтиту; експериментально обґрунтувати застосування гіалуронової кислоти для ревіталізації шкіри та тканин пародонту.

Дисертаційне дослідження виконано протягом 2016-2020 р.р. на кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету. Морфологічні дослідження проводили в лабораторії кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету. Біохімічні дослідження виконані в лабораторії біохімії ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України».

Дослідження виконано протягом 2016-2020 р.р. у декілька етапів.

На першому етапі вивчалися особливості ревіталізації шкіри у кролів препаратами nonstab. гіалуронової кислоти різної концентрації. Вибір

експериментальної моделі визначався можливість забору більшого за розмірами шкірного фрагмента без порушення загального стану тварини.

На другому етапі нами досліджено вплив гіалуронової кислоти на протизапальні та антиоксидантні властивості препаратів. З цією метою були застосовані готові, зареєстровані в Україні препарати з гіалуроновою кислотою (stab/nonstab) та суміші, що містять гіалуронову кислоту та кальцій гідроксиапатит у різних концентраціях.

На третьому етапі вивчали протизапальну ефективність препаратів з різним вмістом nonstab. гіалуроновою кислотою (1,4%, 2,0%, 3,0% та 4,0%) у щурів з експериментальним пародонтитом. Вибір моделі визначався можливістю найскорішого відтворення ефективного та відповідного клінічному стану експериментального запального процесу в тканині пародонту.

На четвертому етапі досліджували ефекти впливу гіалуронової кислоти на остеопластичну активність відомих препаратів у щурів з експериментальним пародонтитом.

Вибірку склали 25 кроликів породи Горностаєвий (*Lepus Arminiae*) віком 3-4 місяці (маса тіла – $2,8 \pm 0,3$ кг), які містилися у експериментально-біологічній клініці (віварії) ОНМедУ.

Для дослідження були вибрані наступні біоревіталізанти, що містять розчин nonstab. гіалуронової кислоти (НА) та манітол:

1. 1,4% НА + манітол 0,9% (14mg/ml, phosphate buffer ph 7,2 and mannitol 9mg/ml), Stylage Hydro.
2. 2,0% НА + манітол 0,9% (20mg/ml, phosphate buffer ph 7,3 and mannitol 9mg/ml), Luminera Hydryal.
3. 3,0% НА + манітол 0,9% (30mg/ml, phosphate buffer ph 7,3 and mannitol 9mg/m), Luminera Hydryal.
4. 4,0% НА + манітол 0,9% (40mg/ml, phosphate buffer ph 7,3 and mannitol 9mg/ml), Luminera Hydryal.

На початку роботи 20 кролям (дослідної групи) субдермально в поміжлопаткову ділянку (праворуч) та ділянку зовнішньої поверхні стегна (праворуч) одноразово вводили 0,1 мл розчину досліджуваних препаратів.

Тваринам контрольної групи (5 кролів) в ті ж самі ділянки (міжлопаткову ділянку і зовнішню поверхню стегна) одноразово вводили внутрішньошкірно стерильний 0,9% фізіологічний розчин NaCl у такому ж обсязі, як і досліджувані препарати.

Забір матеріалу для морфологічного дослідження проводили через 2 тижні, 1 та 2 місяці після введення препаратів. У зазначені терміни кролям для анестезії внутрішньоочеревинно (в/о) вводили трамадол 10 мг/кг, після чого висікали смужку шкіри в місцях введення препаратів. Потім рану обробляли антисептичним розчином та зашивали.

Для дослідження впливу гіалуронової кислоти на протизапальні та антиоксидантні властивості препаратів у шкіру експериментальних тварин (щури) вводилися готові, зареєстровані в Україні препарати з гіалуроновою кислотою (stab/nonstab) у чистому вигляді, а також у суміші з кальцієм гідроксиапатитом у різних концентраціях.

Дослідження проведено на 36 щурах-самках лінії Вістар стадного розведення віком 6-7 місяців середньою масою 285 ± 34 г. Тварини були поділені на 6 груп залежно від препарату, який вводили підшкірно по 1,0 мл:

1. Контрольна група – 0,9% фізіологічний розчин NaCl.
2. Гіалуронова кислота 2,0% stab з Кальцій гідроксиапатит 55,7%.
3. Кальцій гідроксиапатит 55,7% у розведенні 1:1 з NaCl 0,9%.
4. Гіалуронова кислота 4,0% nonstab у розведенні 1:1 з Кальцій гідроксиапатит 55,7%.
5. Гіалуронова кислота 4,0% nonstab.
6. Гіалуронова кислота 2,6% stab з Кальцій гідроксиапатит 1,0%.

Вибір доз та концентрацій зумовлений даними літератури про їх застосування у дерматологічній практиці та їх офіційною присутністю на ринку України. У роботі використовували такі препарати: для щурів 1-ї

групи - 0,9% фізіологічний розчин NaCl; для щурів 2-ї групи – HArmonyCa; для щурів 3-ї групи – Radiesse у розведенні 1:1 з NaCl 0,9%; для щурів 4-ї групи - Crystalys у розведенні 1:1 з Hydrial 4%; для щурів 5-ї групи – Hydryal 4%; для щурів 6-ї групи – Neauvia stimulate.

Препарати вводили в ділянку спини, на 1 см латеральніше хребта, за допомогою шприца з розчином, лінійно-ретроградною голкою 27G.

Евтаназію тварин здійснювали через 60 днів після введення препаратів під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг). Виділяли попередньо поголені ділянки шкіри розміром 3,0x1,5 см² в ділянці введення препаратів. Шкіру заморожували до проведення аналізу.

Гомогенати шкіри готували з розрахунку 75 мг/мл 0,05M трис-HCl-буферу pH 7,5 і для біохімічних досліджень використовували надосадову рідину, отриману після центрифугування 2500 об/хв 30 хв.

Для оцінки ступеня запалення в ділянках ін'єкцій шкіри щурів після введення досліджуваних препаратів визначали наступні маркери запалення:

1. Активність кислої фосфатази (pH=4,8) визначали за методом Bessey at al. за гідролізом пара-нітрофенілфосфату при pH=4,8;
2. Активність еластази оцінювали за методом Visser and Blout за гідролізом субстрату N-t-BOC-L-alanin-p-nitrophenyl ester;
3. Вміст МДА визначали за кольоровою реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою за методикою ;
4. Активність каталази у шкірі щурів визначали за допомогою молібдату амонію.

Для визначення співвідношення активності каталази до вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ).

Для відтворення «вільнорадикальної патології», яка посилюється з віком, у щурів цієї серії спостережень відтворювали експериментальний переокисний пародонтит. Дослідження було проведено на 105 щурах-самках лінії Вістар стадного розведення віком 6-7 місяців середньою масою 285±34 г.

Експериментальний пародонтит відтворювали шляхом додавання в корм щурів переокислену олію з розрахунку 1 мл на 1 тварину на добу.

В умовах переокисного пародонтиту у щурів оцінювали маркери запалення та проводили одноразові, піддесневі ін'єкції препаратів гіалуронової кислоти різної концентрації. Експериментальним обґрунтуванням ефективності цих препаратів була оцінка протизапальної дії на стан тканин пародонту у щурів із експериментальним переокисним пародонтитом після одноразових ін'єкцій.

Для дослідження були обрані такі ж самі препарати, що містять розчин гіалуронової кислоти (nonstab.ГК) та манітол, що й у дослідженні на шкірі кролів:

Тварини були поділені на групи наступним чином:

1. Інтактна група щурів (контроль, n=15),
2. Щури із відтвореним переокисним пародонтитом, яким вводили 0,9% фізіологічний розчин натрію хлориду (n=18)
3. Щури із пародонтитом, яким вводили 1,4% НА + манітол 0,9% (14mg/ml, phosphate buffer ph 7,2 and mannitol 9mg/ml), Stylage Hydro, (n=18).
4. Щури із пародонтитом, яким вводили 2,0% НА + манітол 0,9% (20mg/ml, phosphate buffer ph 7,3 and mannitol 9mg/ml), Luminera Hydryal, (n=18).
5. Щури із пародонтитом, яким вводили 3,0% НА + манітол 0,9% (30mg/ml, phosphate buffer ph 7,3 and mannitol 9mg/m), Luminera Hydryal, (n=18).
6. Щури із пародонтитом, яким вводили 4,0% НА + манітол 0,9% (40mg/ml, phosphate buffer ph 7,3 and mannitol 9mg/ml), Luminera Hydryal, (n=18).

Введення препаратів гіалуронової кислоти здійснювали одноразово на 21 добу моделювання патології в ясна молярів нижньої щелепи щурів дозою 0,1мл. Евтаназію щурів здійснювали під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) шляхом кровопускання із серця в три етапи: через 2 тижні, 4 тижні та 6

тижнів після ін'єкцій препаратів гіалуронової кислоти. Виділяли ясна з ділянки ін'єкції та готували гомогенати ясен з розрахунку 20 мг/мл.

Досліди з визначення остеотропної ефективності препаратів гіалуронової кислоти проведено на 69 щурах-самках лінії Вістар стадного розведення віком 6-7 місяців середньою масою 285 ± 34 г. Тварини були поділені на 4 групи.

1. Інтактна група щурів (контроль, $n=15$),
2. Щури із відтвореним перекисним пародонтитом, яким вводили 0,9% фізіологічний розчин натрію хлориду ($n=18$),
3. Щури із пародонтитом, яким робили підяснові ін'єкції гідроксиapatиту кальцію в концентрації 55,7% ($n=18$),
4. Щури із пародонтитом, яким робили підяснові ін'єкції сумішшю гідроксиapatиту кальцію у розведенні 1:1 з 2% гіалуроновою кислотою нестабілізованою, де концентрація гідроксиapatиту кальцію становила 27,85% ($n=18$).

Введення препаратів здійснювали одноразово на 21 день моделювання патології пародонтиту в ясна нижніх молярів щурів по 0,1 мл препарату. Щурів виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом шляхом кровопускання із серця в три етапи: через 2 тижні, 4 тижні та 6 тижнів після ін'єкцій препаратів. Виділяли нижню щелепу, ретельно очищали від м'яких тканин.

Для мікроскопічного дослідження в роботі застосовували такі методи забарвлення: а) забарвлення гематоксилін-еозином; б) забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном – дана методика дозволяє виявити колагенові волокна сполучної тканини.

Потім на роторному мікротомі YD-315 готували парафінові зрізи завтовшки 5 мкм з мінімальною площею 1 см^2 .

Вперше за експериментальних умов досліджено вплив гіалуронової кислоти різних концентрацій на морфологічні структури шкіри за умов експерименту. Вперше визначено особливості функціонування

антиоксидантних систем ротової порожнини в умовах експериментального пародонтиту при застосуванні гіалуронової кислоти різних концентрацій.

При морфологічному дослідженні шкіри вперше виявлено, що гіалуронову кислоту при її введенні в різній концентрації спричиняє у шкірі тварин морфологічні зміни, що свідчать про активний фібрилогенез. За вказаних умов у сосочковому та сітчастому шарах дерми збільшується кількість та товщина сполучнотканинних волокон, що супроводжується збільшенням обсягу волокнистої тканини у складі екстрацелюлярного матриксу дерми.

При порівняльній оцінці морфологічних змін після одноразового введення препаратів гіалуронової кислоти різної концентрації встановлено, що з підвищенням концентрації активність фібрилогенезу збільшується. Виявлено, що описані зміни зберігалися протягом 2 місяців з моменту введення гіалуронової кислоти. При цьому найбільш стійкими виявилися зміни, спричинені введенням концентрованих препаратів гіалуронової кислоти.

Підтвержений антиоксидантний вплив нестабілізованої 4% гіалуронової кислоти в суміші 1:1 з кальцієм гідроксиапатитом через 2 місяці введення, який проявляється нормалізацією маркерів запального процесу в шкірі а в кістковій тканині нижньої щелепи щурів (активність еластази, кислій фосфатази та рівень малонового діальдегіду), активності каталази та антиоксидантно-прооксидантного індексу.

Вперше проведено оцінку впливу гіалуронової кислоти на процеси остеорезорбції в умовах експериментального періодонтиту. Виявлено, що введення гіалуронової кислоти сумісно з гідроксиапатитом кальцію спричинило суттєве підвищення (на 45.1-84.0 %) вмісту кальцію в кістковій тканині.

Вперше досліджено ефекти впливу нестабілізованої гіалуронової кислоти у суміші з гідроксиапатитом на процеси остеорезорбції в умовах експериментального періодонтиту. Доведено, що введення препаратів

кальцію гідроксиапатиту з гіалуроновою кислотою сприяло гальмуванню активності кислої фосфатази (на 25.1-32.4 %) та еластази (на 25.7-37.2 %), а також збільшенню активності лужної фосфатази у кістковій тканині тварин.

Доповнено уявлення про механізми протективної дії гіалуронової кислоти та розроблено теоретичні основи для застосування гіалуронової кислоти з метою ревіталізації шкіри та захворювань тканин пародонту.

В разі проведення комплексних спериментально-лабораторних досліджень одержані наукові дані щодо патофізіологічних механізмів інволютивних змін шкіри та тканин пародонта із доведенням участі в патологічному процесі розвитку остеодеструкції та виникнення дисбалансу в системах ліпопероксидації та антиоксидантного захисту, а також патоморфологічних розладів.

Одержані наукові дані дозволяють розширити діапазон застосування гіалуронової кислоти в практиці дерматології, стоматології та естетичної медицини.

Розроблений та впроваджений в практику винахід «Остеопластична композиція» (патент України на винахід № 122946).

Розроблений та впроваджений в практику винахід «Композиція для естетичних ін'єкцій» (патент України на корисну модель № 125589).

Розроблено та зареєстровано авторське право на твір «Авторская методика приготовления препаратов гидроксиапатита кальция и гиалуроновой кислоты *ex tempore* для восполнения объема тканей» (Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №75026).

Отримані результати застосовані у навчальному процесі на кафедрах загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького та нормальної та патологічної клінічної анатомії ОНМедУ, на кафедрах патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Івано-Франківського національного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Дніпровського державного медичного університету та

на кафедрі медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Чорноморського національного університету імені Петра Могили МОН України.

Таким чином, у дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і практичне вирішення актуальної наукової проблеми: патофізіологічне обґрунтування комплексної фармакотерапії інволютивних змін шкіри та пародонту в експерименті із застосуванням гіалуронової кислоти.

При одноразовому введенні препаратів гіалуронової кислоти різної концентрації у шкірі тварин розвиваються морфологічні зміни, що свідчать про активний фібрилогенез. У сосочковому та сітчастому шарах дерми, порівняно з дермою у контрольній групі тварин, збільшується кількість та товщина сполучнотканинних волокон, що супроводжується збільшенням обсягу волокнистої тканини у складі екстрацелюлярного матриксу дерми.

Встановлено, що одноразове введення препаратів гіалуронової кислоти із меншою концентрацією (1,4 та 2%) супроводжується вираженими морфологічними змінами у ранні терміни дослідження (2, 4 тижні). Після введення препаратів гіалуронової кислоти з високою концентрацією (3 та 4%) такі зміни розвиваються у пізніші терміни (8 тижнів). Після введення 1,4 та 2% концентрації гіалуронової кислоти, морфологічні зміни відзначені переважно у сосочковому шарі шкіри тварин. Введення 3 та 4% концентрації гіалуронової кислоти супроводжується морфологічними змінами у всіх шарах дерми. При порівняльній оцінці морфологічних змін після одноразового введення препаратів гіалуронової кислоти різної концентрації встановлено, що з підвищенням концентрації активність фібрилогенезу збільшується. Виявлено, що описані зміни зберігалися через 2 місяці після початку експерименту. При цьому найбільш стійкими виявилися зміни, спричинені введенням концентрованих препаратів гіалуронової кислоти.

Встановлено, що введення препаратів, що містять стабілізовану 2% гіалуронову кислоту та кальцію гідроксиапатит 55.7%, викликало

продовжено активізацію перекисного окислення ліпідів на фоні підвищеного рівня маркерів запалення та зниженого антиоксидантно-прооксидантного індексу на 40,0%. Доведено, що введення препаратів кальцію гідроксиапатиту без гіалуронової кислоти (3 група), у розведенні 1:1 з фізіологічним розчином (у готовій суміші з концентрацією кальцію гідроксиапатиту 27,85%) викликало продовжено активізацію перекисного окислення ліпідів на тлі підвищеного рівня маркерів запалення та зниженого антиоксидантно-прооксидантного індексу. Введення цих сполук спричинило суттєве збільшення активності кислої фосфатази на 52,4%, яка є показником цілісності мембран клітин та її активність підвищується у разі підвищення проникності мембран.

Встановлено нормалізацію досліджуваних маркерів запального процесу в шкірі (активність еластази, кислої фосфатази та рівень малонового діальдегіду, активність каталази та антиоксидантно-прооксидантний індекс) через 2 місяці введення нестабілізованої 4% гіалуронової кислоти в суміші 1:1 з кальцієм гідроксиапатитом (у готовій суміші з концентрацією кальцію гідроксиапатиту 27,85%) та нестабілізованої 4% гіалуронової кислоти в чистому вигляді.

За експериментальних умов доведено, що аліментарне надходження перекисленої олії призвело до активації резорбції в щелепах щурів: зростання активності деструктивних ферментів (кислої фосфатази та еластази) на тлі зниження активності лужної фосфатази, що бере участь у мінералізації. За таких умов одноразові ін'єкції всіх препаратів із гідроксиапатитом кальцію підвищили вміст кальцію в кістковій тканині на 45.1-84.0 %.

Встановлено, що ін'єкційне введення препаратів кальцію гідроксиапатиту з гіалуроновою кислотою сприяло гальмуванню активності кислої фосфатази (на 25.1-32.4 %) та еластази (на 25.7-37.2 %), а також збільшенню активності лужної фосфатази у кістковій тканині тварин. Активність лужної фосфатази у щурів, яким запровадили лише гідроксиапатит кальцію, збереглася низькою.

Доведені антиоксидантні та остеотропні властивості гіалуронової кислоти за умов експериментальної модельної патології свідчать на користь доцільності клінічного застосування препаратів кальцій гідроксиапатиту з гіалуроновою кислотою для профілактики та лікування пародонтиту.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: шкіра, пародонт, гіалуронова кислота, гідроксиапатит кальцію, інволютивні зміни, патогенетична корекція

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ларкіна С.О., Олійник Н.М., Вастьянов Р.С. Гіалуронова кислота пригнічує пов'язані з віком зміни шкіри. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7 (4): 821-833. (Особистий внесок – проаналізувала літературні джерела, провела експериментальні та морфологічні дослідження, виконала забір матеріалу).
2. Ларкіна С.А., Селецкая А.В., Макаренко О.А. Исследование противовоспалительной эффективности препаратов гиалуроновой кислоты различной концентрации у крыс с экспериментальным пародонтитом. *Вісник стоматології*. 2019; 1: 2-7. (Особистий внесок – проаналізувала літературні джерела, провела експериментальні дослідження, виконала забір матеріалу, підготувала статтю до друку).
3. Larkina S.O., Makarenko O.A., Vastyanov R.S., Yermuraki P.P. Investigation of calcium- and hyaluronic acid-containing drugs osteoplastic activity in rats with periodontitis. *World of Medicine and Biology*. 2020; 1 (71): 191–196. (Особистий внесок – проаналізувала літературні джерела, провела експериментальні дослідження, виконала забір матеріалу).
4. Larkina S.A., Seletskaya A.V., Makarenko O.A., Vastyanov R.S. Comparison of markers of skin inflammation after injections of polylactic acid and threads based on polylactic acid. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020; 11 (10): 245-253. (Особистий внесок – проаналізувала літературні джерела, провела експериментальні дослідження, виконала забір матеріалу, підготувала статтю до друку).

5. Larkina S.A., Seletskaya A.V., Makarenko O.A., Vastyanov R.S. Rat skin inflammation markers change in response to calcium hydroxyapatite and hyaluronic acid administration. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11 (8): 510-519. (Особистий внесок – провела експериментальні дослідження, виконала забір матеріалу, підготувала статтю до друку).
6. Larkina S.A., Seletskaya A.V., Makarenko O.A., Schnaider S.A. Effect of calcium hydroxyapatite and hyaluronic acid injections on inflammation markers of periodont tissue. *World of Medicine and Biology*. 2021; 3 (77): 224–229. (Особистий внесок – провела експериментальні дослідження, виконала забір матеріалу, провела статистичну обробку отриманих результатів).
7. Larkina S.A., Seletska O.V., Makarenko O.A., Vastyanov R.S., Badiuk N.S. Study of osteoplastic and anti-inflammatory efficiency of drugs containing calcium hydroxyapatite and hyaluronic acid. *PharmacologyOnLine*. 2021; 3: 958-967. (Особистий внесок – проаналізувала літературні джерела, провела експериментальні дослідження, виконала забір матеріалу, підготувала статтю до друку).
8. Ларкіна С.О., Стаднік І.О. Композиція для естетичних ін'єкцій : патент України № 125589. МПК (2006) А61К 45/08 (2006.01) А61Q 90/00 ; заявл. 03.01.2018 ; опубл. 10.05.2018. Бюл. № 9. (Особистий внесок – запропонувала розробку концепції винаходу, сформуєвала ідею, оформила патент).
9. Ларкіна С.О. Остеопластична композиція : патент України № 122946. МПК (2006) А61К 6/838 (2020.01) А61К 31/728 (2006.01) А61К 33/42 (2006.01) А61Р 19/00 А61Q 90/00 ; заявл. 24.05.2019 ; опубл. 25.11.2019. Бюл. № 22 ; опубл. 20.01.2021. Бюл. № 3.
10. Ларкіна С.О. Проект протоколу лікування локалізованого та генералізованого парадонтиту із застосуванням препаратів кальцій гідроксиапатиту та гіалуронової кислоти. Авторське право №103327. Реєстр. 23.03.2021.
11. Ларкіна С.А., Макаренко О.А., Селецкая А.В. Исследование противовоспалительной активности препаратов гиалуроновой кислоты. *Les Nouvelles Esthetiques Украина*. 2019; 6 (118): 58-63, 142. (Особистий внесок –

провела лабораторні дослідження, провела статистичну обробку отриманих даних, підготувала статтю до друку).

12. Ларкіна С.О. Вплив гіалуронової кислоти на динаміку відновлення шкіри кролів. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених) : науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження І. Г. Герцена. Одеса, 27-28 квітня 2017: 42-43.

13. Ларкіна С.О. Включення гіалуронової кислоти в схему комплексного лікування вікових змін шкіри. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених) : науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження С. І. Корхова. Одеса, 19-20 квітня 2018: 39-40.

14. Ларкіна С.О. Ефективність препаратів гіалуронової кислоти за умов гострого запального процесу у м'яких тканинах. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених) : науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 90-річчю з дня народження Б. Я. Резніка. Одеса, 18-19 квітня 2019: 155.

15. Ларкіна С.О. Застосування різних форм гіалуронової кислоти при експериментальному гострому запаленні у м'яких тканинах. Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми : науково-практична конференція з міжнародною участю «Галицькі Читання». Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019: 32.

16. Ларкіна С.О. Вплив препаратів кальцію, гідроксиапатиту та гіалуронової кислоти на динаміку відновлення запального процесу шкіри. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України : Матеріали VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю, присвяченого 120-річчю Одеської патофізіологічної школи, м. Одеса, 6-8 жовтня 2021 р. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 2021; 2: 258-260.