

DOI: 10.37988/1811-153X_2024_4_34

О.Е. Шишкина,
к.м.н., доцент кафедры хирургической
стоматологии и ЧЛХ, директор Института
стоматологии
В.М. Воробьева,
к.фарм.н., доцент кафедры биологической
химии, клинической лабораторной
диагностики
О.Н. Мазко,
к.б.н., доцент кафедры фармакологии
Н.В. Семенникова,
к.м.н., доцент кафедры хирургической
стоматологии и ЧЛХ
Е.А. Берент,
студентка IV курса Института стоматологии
К.С. Лоор,
ординатор Института фармации
АГМУ, 656038, Барнаул, Россия

Сравнительная характеристика составов для симптоматической терапии ксеростомии

Аннотация. Использование заменителей слюны — ключевая концепция лечения ксеростомии, направленного на уменьшение симптомов сухости во рту и поддержание здоровья полости рта. На основании справочных данных и данных научной литературы проведен анализ имеющихся на рынке средств для заместительной терапии при ксеростомии и их основных ингредиентов. Дана характеристика основных компонентов саливопротекторов с учетом их функций в составе гелей и спреев для симптоматической терапии ксеростомии: солей-электролитов, ферментов, муцина, полимеров-гидроколлоидов, влагоудерживающих многоатомных спиртов, сахарозаменителей, фитопрепаратов. Ограниченное наличие на рынке стоматологических средств — саливозаменителей преимущественно зарубежного производства, особенно в условиях экономической изоляции, с учетом роста данной патологии обуславливает актуальность разработки отечественных средств для лечения ксеростомии. Обоснована необходимость разработки саливозаменителей в связи с распространенностью данного синдрома, тенденцией к росту из-за демографического старения населения и необходимости приема препаратов ксерогенного действия для терапии системных заболеваний.

Ключевые слова: ксеростомия, гипосаливация, сухость во рту, искусственная слюна, саливозаменители, муцин, полимеры-гидроколлоиды

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:
Шишкина О.Е., Воробьева В.М., Мазко О.Н., Семенникова Н.В., Берент Е.А., Лоор К.С. Сравнительная характеристика составов для симптоматической терапии ксеростомии. — *Клиническая стоматология*. — 2024; 27 (4): 34—**XXX**. DOI: 10.37988/1811-153X_2024_4_34

O.E. Shishkina,
PhD in Medical Sciences, associate professor
of the Oral and maxillofacial surgery Department, director of the Institute of Dentistry
V.M. Vorobyeva,
PhD in Pharmacy, associate professor
of the Biological chemistry, clinical laboratory
diagnostics Department
O.N. Mazko,
PhD in Biology, associate professor
of the Pharmacology Department
N.V. Semennikova,
PhD in Medical Sciences, associate professor
of the Oral and maxillofacial surgery
Department
E.A. Berent,
4th year student at the Institute of Dentistry
K.S. Loor,
resident at the Institute of Pharmacy
Altai State Medical University,
656038, Barnaul, Russia

Comparative characteristics of formulations for the symptomatic treatment of xerostomia

Annotation. The use of saliva substitutes is a key concept in the treatment of xerostomia, aimed at reducing the symptoms of dry mouth and maintaining oral health. Based on reference data and scientific literature, an analysis of the available products for replacement therapy for xerostomia and their main ingredients was carried out. The characteristics of the main components of salivary protectors are given, taking into account their functions in the composition of gels and sprays for the symptomatic therapy of xerostomia: electrolyte salts, enzymes, mucin, hydrocolloid polymers, water-retaining polyhydric alcohols, sugar substitutes, and herbal preparations. The limited availability of dental products on the market — salivary substitutes, mainly of foreign manufacture, especially in conditions of economic isolation, taking into account the growth of this pathology, determines the relevance of developing domestic products for the treatment of xerostomia. The necessity of developing salivary substitutes is substantiated in connection with the prevalence of this syndrome, the tendency to increase due to demographic aging of the population and the need to take xerogenic drugs for the treatment of systemic diseases.

Key words: xerostomia, hyposalivation, dry mouth, artificial saliva, salivary substitutes, mucin, polymer hydrocolloids

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:
Shishkina O.E., Vorobyeva V.M., Mazko O.N., Semennikova N.V., Berent E.A., Loor K.S. Comparative characteristics of formulations for the symptomatic treatment of xerostomia. — *Клиническая стоматология*. — 2024; 27 (4): 34—**XXX**. DOI: 10.37988/1811-153X_2024_4_34

ВВЕДЕНИЕ

Ксеростомия, или синдром «сухого рта», — состояние, которое клинически диагностируется при снижении

секреции нестимулированной слюны в 2 раза от физиологической нормы (0,5 мл/мин), объективно проявляющееся стойкой гипосаливацией, наличием вязкой густой слюны, остатков пищи на зубах или протезах.

Ксеростомия возникает на фоне стоматологических и системных заболеваний, к которым относят сахарный диабет, тиреотоксикоз, инфекционные болезни, болезнь Альцгеймера, заболевания соединительной ткани, и у пациентов, получающих лучевую, радио- и химиотерапию по поводу злокачественных новообразований головы и шеи. Данный синдром весьма негативно влияет на качество жизни пациентов и является актуальной проблемой не только стоматологической практики, но и онкологии, оториноларингологии, а также других областей медицины [1–5].

Диагноз «ксеростомия» (K11.7) ставится путем проведения внешнего осмотра, сиалометрии, когда объем выделяемой слюны становится меньше, чем абсорбция жидкости через слизистую оболочку и испарение жидкости в полости рта во время разговора или дыхания, УЗИ, сиалографии и биопсии слюнных желез, оценки наличия системной патологии [4, 6, 7]. Тяжелая степень ксеростомии обусловлена необратимыми нарушениями секреторной функции малых слюнных желез, которые выделяют относительно большую долю муцинов, обеспечивающих смазку поверхностей полости рта [8]. Истинная (объективная, первичная) ксеростомия связана с патологией слюнных желез, она характерна, например, для болезни Шегрена и лучевых поражений у пациентов с онкологией. Радиоиндуцированная ксеростомия обусловлена необратимым повреждением клеток слюнных желез и, как следствие, неспособностью продуцировать слюну. Вместе с тем многие пациенты жалуются на ксеростомию при отсутствии клинически доказанного снижения секреции, т. е. у них развивается субъективная (мнимая, ложная, вторичная, симптоматическая) ксеростомия [2, 3, 9, 10].

Данные о распространенности ксеростомии, приведенные различными исследователями, значительно отличаются, но в целом до 40% обратившихся к стоматологу пациентов жалуются на сухость во рту [2, 5, 11–16]. Ксеростомия выявляется у пациентов с климактерическим синдромом (18,8%), стрессом (22,5%), принимающих лекарственные средства (37,5%), наличием гальванического синдрома (18,8%) [2, 13, 16]. По данным метаанализов, распространенность ксеростомии различной этиологии составляет 22% [14], общая распространенность гипосаливации у пожилых людей составляет 33,37% [15].

Как свидетельствуют данные литературных источников [1, 6, 17–21], наиболее частой причиной возникновения симптомов ксеростомии является курсовой прием препаратов ксерогенного действия — лекарственно индуцированная ксеростомия. Препараты, вызывающие ксеростомию, определены в 42 категориях и 56 подкатегориях фармакологической классификации. Глобальный характер проблемы подтверждают данные о том, что 70% взрослого населения планеты постоянно принимают хотя бы одно лекарственное средство, вызывающее сухость в полости рта [4, 5, 9, 21]. Длительный прием одновременно нескольких лекарственных препаратов системного действия с потенцированным ксерогенным эффектом является ведущим фактором возникновения ксеростомии у лиц пожилого и среднего возраста.

В группе риска прежде всего находятся пациенты, принимающие гипотензивные, антихолинергические, десенсибилизирующие, противоязвенные лекарственные средства, антидепрессанты, транквилизаторы, антикоагулянты, диуретики, симпатомиметики, миорелаксанты, ингаляционные глюкокортикостероиды [4–6, 17, 21]. Симптомы усугубляются на фоне возрастного снижения продуктивности подчелюстных и подъязычных желез, недостаточной гидратации организма, гиповитаминозов А, В, Е, дефицита железа, снижения жевательной активности при выборе мягкой пищи, при утрате зубов и использовании протезов [1, 13, 19]. Изучение патогенетических механизмов развития ксеростомии на фоне полипрагмазии, поиск методов коррекции гипосаливации становятся особенно актуальными в связи с нарастанием демографического старения населения.

При ксеростомии ротовая жидкость становится вязкой, повышается ее кислотность и количество амилазы, нарушается электролитный баланс и уровень иммуноглобулинов, снижается буферная емкость, ухудшается самоочищение ротовой полости. Вполне вероятно, что пациенты с ксеростомией испытывают и другие проблемы, которые являются первоначальной причиной их жалоб. К ним относятся ощущение жжения и покалывания, особенно на языке; трещины, раны, язвы на губах, включая уголки рта; изъязвление полости рта; потребность в частом питье воды, особенно ночью; трудности с ношением зубных протезов; потеря вкусовых ощущений; затруднения при глотании [1–4, 7].

Стоматологический статус пациентов с ксеростомией приводит к множеству смежных осложнений, таких как стоматит, пародонтит, быстропрогрессирующий кариес, маргинальный периодонтит, мукозиты с выраженным жжением и болью, кандидоз, трудности с ношением зубных протезов, дисфагия [1, 4, 9]. В связи с быстрым разрушением зубов, плохой фиксацией съемных протезов, появлением у таких больных проблем с речью, дурного запаха изо рта развивается социальная дезадаптация [6]. У пациентов могут появляться и внеротовые симптомы, связанные с ксеростомией и гипофункцией слюнных желез: неприятные ощущения (сухость) ротоглотки, затрудненное глотание, нарушение переваривания пищи [8, 9, 22]. Все эти симптомы приводят к ухудшению качества жизни пациента [1, 23].

В настоящее время предложен комплекс мероприятий по лечению ксеростомии, однако проблема ее терапии остается актуальной в связи с отсутствием единого этиологического фактора и механизма развития. Сухость полости рта рассматривается как симптом при заболеваниях различных органов и систем, в частности слюнных желез, и как результат побочного эффекта лекарственной терапии, назначаемой на длительный срок; соответственно, лечение ксеростомии несколько варьирует в зависимости от причин, ее вызвавших. Решение проблемы лечения ксеростомии может заключаться не в единичном подходе, а скорее, в использовании комбинации препаратов, методов и профилактических мер [4, 9, 16, 23–27].

Решающее значение в выборе лечения имеет правильная оценка причин и степени нарушения функции

слюнных желез. Стимулирование секреции — оптимальный подход терапии пациентов, у которых еще сохранена секреторная функция слюнных желез. Системные заболевания и состояния, ведущие к значительной или полной утрате функции слюнных желез, требуют корректной заместительной терапии. Пациенты с субъективной ксеростомией в комплексе с терапией основного заболевания нуждаются в симптоматическом лечении, облегчающем сухость полости рта [4, 9, 23–28].

С учетом всего вышеизложенного актуальность разработки средств для заместительной терапии, базирующейся на гидрофилизации слизистой оболочки рта, при ксеростомии продиктована как распространенностью данного состояния, тенденцией к увеличению числа таких пациентов, неудовлетворенностью потребности в данной группе препаратов на фармацевтическом рынке в мире, так и недостаточным ассортиментом саливозаменителей на российском рынке, в том числе препаратов отечественного производства [28, 29].

САЛИВОЗАМЕНИТЕЛИ: ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ

Слюна по своей структуре является многокомпонентной жидкостью, которая имеет сложный биохимический состав (табл. 1) [6–9, 30].

Как секрет слюнных желез, образующийся в результате активного транспорта или диффузии через клеточные мембраны компонентов крови, слюна выполняет многообразные функции для поддержания гомеостаза в полости рта и организма в целом. Выделяют основные функции слюны: увлажнение, смазывание и, как следствие, защита, буферизация, поддержание целостности зубов, антимикробная активность, вкусовосприятие и пищеварение. Основная защитная функция тканей полости рта приписывается нестимулированной слюне, поскольку она присутствует в ротовой полости около 14 ч в день [8, 30, 31].

Таким образом, средство для заместительной терапии при ксеростомии должно быть сложным по составу, выполнять функции естественной слюны, а именно трофические, буферные, влагоудерживающие; обладать физико-химическими, реологическими, увлажняющими и смазывающими свойствами, аналогичными секрету слюнных желез; содержать антимикробные компоненты, оказывать иммуномодулирующий и реминерализующий эффекты; независимо от рецептуры не содержать сахаров [5, 6, 9, 32, 33].

Анализируя зарубежные источники литературы, можно отметить, что медицинская и косметическая промышленность выпускает различные формы продукции

Таблица 1. Состав нестимулированной смешанной слюны и ее функции
Table 1. Composition of unstimulated mixed saliva and its functions

Группа	Компонент	Референтные пределы	Выполняемые функции
Растворитель	Вода	994 г/л	Смачивание, растворение, увлажнение, очищение, терморегуляция, вкусовосприятие, пищеварительная
	Натрий	6,6–24 ммоль/л	
	Калий	5–12 ммоль/л	
	Хлор	11–20 ммоль/л	Реминерализующая, буферная
	Общий кальций	0,75–3 ммоль/л	
	Неорганический фосфат	2,2–6,5 ммоль/л	Буферная, реминерализующая
	Общий фосфат	3–7 ммоль/л	
	Гидрокарбонат-анион	20–60 ммоль/л	Буферная
	Тиоцианаты	0,5–1,2 ммоль/л	Антимикробная
	Медь	0,3 ммоль/л	
Неорганические соединения-электролиты	Йод	0,1 ммоль/л	Реминерализующая
	Фтор	0,001–0,150 ммоль/л	
	Общий белок	1–3 г/л	Коммуникативная, обволакивающая, трофическая
	Муцин	0,8–6 г/л	
	Альбумины	30 мг/л	
	Иммуноглобулин А	39–59 мг/л	Антимикробная, противовирусная, противогрибковая
	Иммуноглобулин G	11–18 мг/л	
	Иммуноглобулин М	2,3–4,8 мг/л	
	Лизоцим	Нет данных	Бактерицидная
	Лактоферрин		
	Ферменты амилаза (птеолин), липаза, мальтаза		Пищеварительная
Углеводы	Глюкоза	0,06–0,17 ммоль/л	Экскреторная
Азотсодержащие вещества непептидного состава	Креатинин	2–10 мкмоль/л	Экскреторная
	Молочная кислота	0,37 ммоль/л	
	Мочевая кислота	0,18 ммоль/л	
	Пировиноградная кислота	0,1 ммоль/л	
	Холестерин	1–2 мкмоль/л	
	Мочевина	3,3 ммоль/л	Увлажняющая

для заместительной терапии сухости полости рта: леденцы, пастилки, жевательные резинки, растворы для орошения полости рта, зубные пасты, спреи, гели. Предпочтение отдается средствам в форме спрея, геля или раствора для орошения/ополаскивания [5, 6, 34].

Опубликованы результаты клинических исследований ряда саливозаменителей, но опыт их применения свидетельствует о том, что такие препараты не всегда хорошо переносятся больными, многие пациенты прекращают их применение и переходят на воду и другие жидкости для уменьшения симптомов заболевания [6, 9, 23–29, 35]. На наш взгляд, причинами отказа пациентов от применения саливопротекторов являются как несоответствие их органолептическим предпочтениям потребителей и физиологическим характеристикам естественной слюны, так и финансовая составляющая длительного проведения заместительной терапии.

Таким образом, при наличии на рынке определенного количества саливозаменителей существует реальная потребность в разработке новых композиций, удобных в применении, обладающих достоверной эффективностью в течение длительного периода времени, хорошо переносимых пациентом, доступных по стоимости для проведения перманентной терапии.

СОСТАВ САЛИВОЗАМЕНИТЕЛЕЙ

Рассматривая составы саливозаменителей, мы говорим о композиции ингредиентов, которые условно можно разделить на активно действующие вещества, которые повторяют компоненты слюны для обеспечения таких функций, как увлажнение, реминерализация, антимикробное действие, и вспомогательные вещества (многоатомные спирты, полимеры, корригенты

вкуса, ароматизаторы), которые могут самостоятельно и в композиции с основным веществом дополнять и улучшать свойства саливозаменителя [5, 6]. Например, ксилит, являясь подсластителем, одновременно выступает влагоудерживающим агентом, обладает антибактериальным свойством, препятствуя колонизации патогенных микроорганизмов [6, 36]. Помимо вспомогательных веществ, в состав саливозаменителя могут входить стабилизаторы, консерванты, ароматизаторы и другие компоненты, которые в рамках данного обзора не рассматриваются.

Первое поколение саливопротекторов включало спрей-электролиты, содержащие растворы минеральных солей, с использованием полимеров-загустителей или без них. Второе поколение средств для устранения сухости рта, кроме минеральных солей и реологических модификаторов, содержит аналогичные составу слюны биологически активные соединения (лизоцим, лактоферрин, лактопероксидаза и др.) или природные субстанции растительного происхождения (табл. 2, 3).

НЕОРГАНИЧЕСКИЕ КОМПОНЕНТЫ САЛИВОЗАМЕНИТЕЛЯ

Слюна в норме (рН от 6,8 до 7,4) перенасыщена ионами калия, кальция, фосфат-ионами, а также гидроксиапатитом, что способствует реминерализации зубной эмали. В поддержании рН участвуют три буферные системы: бикарбонатная, фосфатная и белковая, которые защищают от кислотных или щелочных воздействий пищевых продуктов на ткани полости рта. При несостоятельности буферных систем увеличивается скорость деминерализации эмали и инициируется развитие кариозных и некариозных поражений твердых тканей

Таблица 2. Состав увлажняющих спреев, применяемых для симптоматической терапии ксеростомии

Table 2. Compositions of moisturizing sprays used for symptomatic therapy of xerostomia

Торговая марка	Состав	Электролиты и БАВ	Реологические модификаторы	Производитель
Первое поколение: спреи с электролитами и/или реологическими модификаторами				
Aqwet	Вода, Na-КМЦ, сорбит, KCl, NaCl, MgCl ₂ , CaCl ₂	Минеральные соли	Na-КМЦ, сорбит	Cipla (Индия) [6]
Artisial	Вода, Na-КМЦ, сорбит, NaCl, KCl, KН ₂ PO ₄ , K ₂ HPO ₄ , MgCl ₂ , CaCl ₂ ,	Минеральные соли	Na-КМЦ, сорбит	Jouveinal Laboratoires (Канада) [6]
Biotene Dry Mouth Spray	Вода, глицерин, ксилит, ПЭГ-60, гидрогенизированное касторовое масло, сополимер VP/NA, бензоат натрия, ксантановая камедь, метилпарабен, пропилпарабен, сахаринат натрия, цетилпиридиния хлорид, лимонен	—	Ксилит, ксантановая камедь	GlaxoSmithKline (США) [4, 6, 59]
Glandosane	Вода, сорбит, Na-КМЦ, KCl, NaCl, K ₂ HPO ₄ , CaCl ₂ , MgCl ₂	Минеральные соли	Na-КМЦ, сорбит	Helvepharm (Швейцария) [6]
Гипозаликс (Гипосаликс)	Вода, Na-КМЦ, сорбитол, NaCl, K ₂ HPO ₄ , KCl, KН ₂ PO ₄ , CaCl ₂ , MgCl ₂ , метилпарагидроксибензоат (E218)	Минеральные соли	Na-КМЦ, сорбит	Lab. Chemineau (Франция) [9, 38]
KIN Hidrat	Вода, гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-40, ксилит (1%), сахарин натрия, метилпарабен натрия, KCl, ароматизатор (отдушка), лимонная кислота, K ₂ PO ₄ , ментол, этилпарабен натрия, CaCl ₂ , NaCl, бронопол, E217, тиоцианат калия, MgCl ₂	Минеральные соли	Ксилит, ПЭГ-40	Laboratorios KIN (Испания) [2]
Вита Гиал спрей	Вода, гиалуроновая кислота, декстроза, гуаровая камедь, бензоат натрия, ароматизатор	—//—	Гиалуроновая кислота, гуаровая камедь	Ривьера Биотек (Россия) [11]

Таблица 2 (окончание). Состав увлажняющих спреев, применяемых для симптоматической терапии ксеростомии

End of table 2. Compositions of moisturizing sprays used for symptomatic therapy of xerostomia

Торговая марка	Состав	Электролиты и БАВ	Реологические модификаторы	Производитель
Второе поколение: спреи с биологически активными аналогами слюны и/или природными соединениями				
Aldiamed spray	Вода, пропиленгликоль, ксилит, глицерин, КМЦ, пантенол, лактоферрин, лизоцим, экстракт листьев алоэ вера, динатриевая соль ЭДТА, бензоат натрия, ароматизатор	Пантенол, экстракт листьев алоэ вера, лизоцим, лактоферрин	Ксилит, КМЦ	Certmedica (ФРГ) [6, 62]
Aquamed Spray Day & Night	Вода, ксилит, бутиленгликоль, экстракт цветков/листьев/стеблей эриодиктиона калифорнийского, гидрогенизированное касторовое масло ПЭГ-40, $MgCl_2$, K_2HPO_4 , NaCl, $CaCl_2$, ксантановая камедь, гидрохлорид лизоцима, лимонная кислота, ароматизатор, масло листьев мяты обыкновенной, лимонен, бензоат натрия, сорбат калия	Лизоцим, эриодиктиона калифорнийского экстракт, лимонная кислота, минеральные соли	Ксилит, ксантановая камедь	Miradent (ФРГ) [6]
Aquoral	Окисленные триэфиры глицерина (TGO), диоксид кремния, аспартам, ароматизатор	TGO	—//—	K Pharmaceuticals (США) [57]
AS Saliva Orthana	Вода, муцин, метилпарабен, бензалкония хлорид, ЭДТА, ксилит, масло мяты перечной, минеральные соли, NaF	Муцин, NaF, минеральные соли	Ксилит	AS Pharma (ФРГ) [4, 34]
bioXtra	Вода, ксилит, лизоцим, лактоферрин, лактопероксидаза, сорбит, мальтитол, бензоат натрия, натрий метилпарабен, натрий пропилпарабен, KCl, монофторфосфат натрия, сахаринат натрия, молозивная сыворотка, NaCl, $MgCl_2$, $CaCl_2$, K_2HPO_4	Лизоцим, лактоферрин, лактопероксидаза, молозивная сыворотка, минеральные соли	Ксилит, сорбит	bioXtra (Бельгия) [4, 49]
Buccotherm Spray	Термальная вода Castera-Verduzan, спирт, ксилит, глицерол, экстракты листьев зеленого чая и мяты перечной, гидрогенизованный гидролизат крахмала, ароматизатор, бензиловый спирт, лимонен, E265	Вода, экстракты зеленого чая и мяты перечной	Ксилит, глицерол, гидрогенизованный гидролизат крахмала	Buccotherm (Франция) [60, 63]
Dentaid Xerospray	Вода, ксилит, сорбит, глицерин, яблочная кислота, гидроксипропилцеллюлоза, бензоат натрия, E217, сахаринат натрия, NaF	NaF, яблочная кислота	Ксилит, гидроксипропилцеллюлоза	Dentaid (Испания) [34, 60]
Emofluor увлажняющий гель-спрей	Вода, глицерин, мальтит/сорбит, $(NH_4)_3PO_4$, гидроксипропилцеллюлоза, метилпарабен, NH_4F , NaCl, KCl, сахаринат натрия, пропилпарабен, ванилин	NH_4F , минеральные соли	Гидроксипропилцеллюлоза	Dr.Wild & Co (Швейцария) [6]
Mouth Kote	Вода, ксилит, сорбит, Eriodictyon californicum, лимонная кислота, ароматизатор лимон—лайм, аскорбиновая кислота, бензоат натрия	Eriodictyon californicum, лимонная кислота	Ксилит, сорбит	Parnell Pharmaceuticals (США) [4, 6]
Mucosamin Spray	Вода, гиалуронат натрия, глицин, L-пролин, L-лейцин, L-лизина гидрохлорид, метилпарабен, пропилпарабен, пропиленгликоль, ЭДТА натрия	Аминокислоты	Гиалуронат натрия	Professional dietetics (Италия) [11]
Salivea	Вода, гидрогенизованный гидролизат крахмала, пропиленгликоль, подсолнечное масло, ксилит, сывороточный белок, сорбат калия, бензоат натрия, ксантановая камедь, кокосовое масло, лактопероксидаза, лимонная кислота, Na_2HPO_4 , экстракт розмарина, тиоцианат калия, декстраназа, токоферол	Лактопероксидаза, лимонная кислота, токоферол	Ксилит, гидролизат крахмала, ксантановая камедь	Laclede (США) [6]
Stoppers 4	Вода, глицерин, ксилит, гидроксипропилцеллюлоза, лизоцим, лактоферрин, глюкозооксидаза, мята (натуральная), бензоат натрия	Лизоцим, лактоферрин, глюкозооксидаза	Ксилит, гидроксипропилцеллюлоза	JocottBrands (США) [6]

зубов. В связи с этим обоснованно наличие в составе саливопротектора солей кальция, калия, фосфат- и бикарбонат-ионов [30, 31, 37].

Широкое применение в стоматологической практике получили спреи-электролиты для полости рта, в состав которых входят минеральные вещества в виде солей. Это такие спреи как Artisial Jouveinal Laboratoires (Канада), Aqwet Cipla (Индия), Glandosane Helvepharm (Швейцария), KinHidrat, KIN (Испания), Hypozalix Lab.

Chemineau (Франция); раствор для полосканий Saphosol (Германия). Минеральные соли являются неотъемлемой частью рецептур саливозаменителей второго поколения: AS Saliva Orthana (ФРГ), Aquamed Spray Day & Night (ФРГ), bioXtra (Бельгия), Dentaid Xeros (Испания) [6, 11, 29, 34, 38].

Российской разработкой является препарат для заместительной терапии при сухости полости рта Saliva+ (патент РФ № 2362552, действ. до 02.07.2021),

созданный сотрудниками Уральского ГМУ под руководством профессора Г.И. Ронь. Saliva+ содержащий ионы натрия, калия, кальция, магния, хлорид- и фосфат-ионы, мочевины, растворы карбоксиметилцеллюлозы в виде натриевой соли, альгиновой кислоты в качестве загустителя; он прошел клинико-лабораторные испытания, но не внедрен в производство [39].

ОРГАНИЧЕСКИЕ КОМПОНЕНТЫ САЛИВОЗАМЕНИТЕЛЕЙ — ЗАЩИТНЫЕ БЕЛКИ И ФЕРМЕНТЫ

Бактерицидные свойства слюны проявляются благодаря наличию в ней природных защитных факторов — белков неспецифического антимикробного действия секрета слюнных желез [37, 40]. Известна большая группа препаратов — саливозаменителей, которые принято называть иммунологически активные заменители слюны (Immunologically active saliva substitutes, IASS). Они содержат в своем составе лактопероксидазу, лизоцим, глюкозооксидазу и лактоферрин [41].

Лактопероксидаза представляет собой термостабильный фермент, секретируемый ацинарными клетками околоушных и поднижнечелюстных слюнных желез, катализирует реакции окисления субстратов с образованием гипотиоционата — сильнейшего окислителя клеточной стенки лактобактерий. Известно, что лактопероксидаза приводит к подавлению роста *Streptococcus mutans* в слюне, вносящих весомый вклад в возникновение и развитие кариозного процесса [5, 37]. Фермент лактопероксидаза входит в рецептуру таких заменителей слюны, как bioXtra (Бельгия), OralSeven (Oral7, Великобритания), Salivea (Laclede, США).

Белок семейства трансферринов лактоферрин продуцируется эпителиальными клетками, обладает антибактериальной, противовирусной, противогрибковой активностью за счет как непосредственного взаимодействия с клеткой патогена, так и конкурентного связывания свободного железа, необходимого для жизнедеятельности микроорганизмов [37]. Лактоферрин входит в состав заменителей слюны bioXtra (Бельгия),

Таблица 3. Увлажняющие гели и ополаскиватели для заместительной терапии ксеростомии

Table 3. Compositions of moisturizing gels and rinses used for replacement therapy of xerostomia

Торговая марка	Состав	БАВ	Реологические модификаторы	Производитель
Гели				
Aldiamed Mundgel	Вода, глицерин, глицерилполиакрилат, сорбит, ксилит, экстракт листьев алоэ вера, лактоферрин, лизоцим, NaOH	Экстракт листьев алоэ вера, лактоферрин, лизоцим	Глицерилполиакрилат, сорбит, ксилит	Certmedica (ФРГ) [6, 62]
Biotène Oral Balance	Вода, гидрогенизированный гидролизат крахмала, ксилит, гидроксиэтилцеллюлоза, бета-D-глюкоза, глицерилполиметакрилат, лактопероксидаза, лизоцим, глюкозооксидаза, лактоферрин, алоэ вера, тиоцианат калия	Лактопероксидаза, лизоцим, глюкозооксидаза, лактоферрин	гидрогенизированный гидролизат крахмала, ксилит	GlaxoSmithKline (США) [4, 6, 38]
bioXtra	Вода, глицерин, сорбит, гидрогенизированный гидролизат крахмала, ксилит, гидроксиэтилцеллюлоза, глюкоза, бутиленгликоль, полиакрилат натрия, полиакриловая кислота, молозивная сыворотка, глюкозооксидаза, лактопероксидаза, лактоферрин, лизоцим, сок листьев алоэ барбадосского, тиоцианат калия, бензойная кислота	Молозивная сыворотка, глюкозооксидаза, лактопероксидаза, лактоферрин, лизоцим, сок листьев алоэ	Сорбит, ксилит, гидрогенизированный гидролизат крахмала, гидроксиэтилцеллюлоза	bioXtra (Бельгия) [4, 34, 49]
Dentaid Xeros	Вода, глицерин, ксилит, гидроксиэтилцеллюлоза, бетаин, ацесульфам калия, Na ₃ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄ , NaF, алоэ, KCl, метилпарабен, пропилпарабен, молочная кислота, NaCl, MgCl ₂	Бетаин, аллантоин, NaF, минеральные соли	Ксилит, ксантановая камедь, гидроксиэтилцеллюлоза	Dentaid (Испания) [34]
GC Dry Mouth Gel	Диглицерин, вода, целлюлозная камедь, каррагинан, цитрат натрия, ароматизатор, этилпарабен, бензиловый спирт	Диглицерин	Целлюлозная камедь, каррагинан	GC (Япония) [4]
KinHidrat, гель	Вода, ксилит, KCl, NaCl, CaCl ₂ , MgCl ₂ , KH ₂ PO ₄ , тиоцианат калия, сахаринат натрия, NaF, провитамин B ₅ , витамин E	Минеральные соли, NaF, провитамин B ₅ , витамин E	Ксилит	Laboratorios KIN (Испания) [2]
Oral Seven Moisturizing Mouth Gel	Гидрогенизированного крахмала гидролизат, глицерин, вода, ксилит, глицерилакрилат, сополимер акриловой кислоты, гидроксиэтилцеллюлоза, алоэ, лактопероксидаза, моногидрат декстрозы, глюкозооксидаза, лактоферрин, лизоцим, тиоцианат калия, целлюлозная камедь	Алоэ, лактопероксидаза, моногидрат декстрозы, глюкозооксидаза, лактоферрин, лизоцим	Гидролизат крахмала, глицерин, ксилит, сополимер акриловой кислоты, гидроксиэтилцеллюлоза, целлюлозная камедь	Oral7 (Великобритания) [6, 41]
Xerostom	Глицерин, вода, ксилит, бетаин, карбомер, Na ₄ P ₂ O ₇ , оливковое масло, лактат кальция, ксантановая камедь, ароматизатор, K ₂ PO ₄ , бензоат натрия, провитамины B ₅ и E, пропилпарабен	Бетаин, лактат кальция, провитамины	Ксилит, карбомер, ксантановая камедь	Biocosmetics laboratories C (Испания) [29, 38]
Вита-Гиал гель	Вода, гиалуроновая кислота, глицин, лейцин, пролин, изолейцин, сахароза, бензоат натрия, экстракт уснеи бородач, ароматизатор	Аминокислоты, экстракт уснеи бородач	Гиалуроновая кислота	Ривьера Биотек (Россия) [11]

Таблица 3 (окончание). Увлажняющие гели и ополаскивателей для заместительной терапии ксеростомии
End of table 3. Compositions of moisturizing gels and rinses used for replacement therapy of xerostomia

Торговая марка	Состав	БАВ	Реологические модификаторы	Производитель
Ополаскиватели				
Amazon Basics Dry Mouth	Вода, глицерин, ксилит, сорбит, пропиленгликоль, полоксамер 407, бензоат натрия, гидроксипропилцеллюлоза, метилпарабен, этилпарабен, гидроксиацетифенон, ароматизатор, Na ₃ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄	Минеральные соли	Глицерин, ксилит сорбит, пропиленгликоль, гидроксипропилцеллюлоза	Amazon (США) [13]
Biotène Dry Mouth Moisturizing Mouthwash	Вода, глицерин, ксилит, сорбит, пропиленгликоль, полоксамер 407, бензоат натрия, гидроксипропилцеллюлоза, метилпарабен, пропилпарабен, ароматизатор, Na ₃ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄	Минеральные соли	Ксилит, сорбит, пропиленгликоль, гидроксипропилцеллюлоза	GlaxoSmithKline (США) [2]
Dentaid Xeros	Вода, глицерин, ксилит, бетаин, пропиленгликоль, гидрогенизированное касторовое масло ПЭГ-40, Na ₃ PO ₄ , гидроксипропилцеллюлоза, KCl, аллантоин, сахаринат натрия, Na ₂ HPO ₄ , метилпарабен, NaCl, NaF, пропилпарабен, ментон-глицерин-ацеталь, ароматизатор	Бетаин, аллантоин, минеральные соли, NaF	Ксилит, гидроксипропилцеллюлоза	Dentaid (Испания) [34]
Salivea	Вода, пропиленгликоль, ксилит, гидрогенизированный гидролизат крахмала, полоксамер-407, гидроксипропилцеллюлоза, натрия бензоат, бензойная кислота, Na ₂ HPO ₄ , глюконат цинка, лактоферрин, лизоцим, лактопероксидаза, тиоцианат калия, алоэ, лактат кальция, глюкозооксидаза, декстраназа	Лактоферрин, лизоцим, лактопероксидаза, алоэ	Пропиленгликоль, ксилит, гидролизат крахмала, полоксамер-407, гидроксипропилцеллюлоза	Laclede (США) [6]
Caphosol (Капасол)	Вода, NaCl, CaCl ₂ , Na ₂ HPO ₄ , Na ₃ PO ₄ ,	Минеральные соли —		Holopack Verpackungstechnik (ФРГ) [13]
Вита-Гиал раствор	Вода, гиалуроновая кислота, декстроза, гуаровая камедь, бензоат натрия, ароматизатор	Гиалуроновая кислота	Гиалуроновая кислота, гуаровая камедь	Ривьера Биотек (Россия) [11]

Aldiamed (Certmedica, ФРГ), Stoppers 4 (JocottBrands, США), OralSeven (Oral7 International, Великобритания).
Эндо-β-N-ацетилмурамидазы, широко известные как лизоцимы, — это хорошо охарактеризованные антимикробные ферменты, которые катализируют расщепление пептидогликана, гидролизуют β-1,4-гликозидные связи, соединяющие N-ацетилмураминую кислоту и N-ацетилглюкозамин клеточной оболочки большинства микроорганизмов, стимулируют активность Т- и В-лимфоцитов, активируют систему комплемента, усиливают фагоцитоз. Лизоцим синтезируется эпителиальными клетками протоков слюнных желез, а также его источником являются нейтрофилы [37]. Лизоцим является активным компонентом составов: линейки продуктов от сухости рта bioXtra; Aldiamed; спрея Stoppers 4; увлажняющего геля OralSeven, Oral7 International, ополаскивателя Salivea Laclede.
Муцины ротовой жидкости — семейство высокомолекулярных гликопротеинов, содержащих кислые полисахариды, их молекулярная масса варьирует в широких пределах. В своей структуре мукопротеины содержат tandemные повторы из таких аминокислот, как пролин, обеспечивающий изгибы полипептидной цепи, треонин и серин, к остаткам которых через О-гликозидную связь присоединены остатки N-ацетилглюкозамина, N-ацетилгалактозамина, фукозы, галактозы и N-ацетилнейраминовой (сиаловой) кислоты. Образующиеся структуры, подобные гребенке, с помощью дисульфидных связей между белковыми глобулами создают большие молекулы с особыми вязкопластичными свойствами и способностью к гелеобразованию. Муцины как факторы неспецифической защиты адсорбируются

на поверхностях ротовой полости и служат барьером, защищающим эпителий слизистой оболочки от механических, химических и термических воздействий, ограничивают действие бактериальных токсинов и протеаз на мембраны клеток, создают среду для присоединения и функционирования других антимикробных факторов. Вместе с тем агрегаты муцина образуют структуру, способную прочно удерживать воду внутри молекулярного матрикса, являются модификаторами вязкости ротовой жидкости, участвуют в поддержании кислотно-щелочного постоянства, защищают мицеллу гидроксиапатита от агрегации. В полости рта присутствуют секретирываемые растворимые муцины: высокомолекулярный муцин MUC5B (ранее MG1) и низкомолекулярный муцин MUC7 (ранее MG2), а также мембраносвязанные эпителиальные муцины (MUC1, MUC4).
Мукопротеины слюны класса MUC1 являются трансмембранными, они способствуют оттоку слюны, связыванию MUC5B с эпителиальными клетками полости рта. MUC5B представляет собой крупный мултимерный слюнной гликопротеин с молекулярной массой более 104 кДа, состоящий из белковой основы и большого количества гидрофильных углеводных боковых цепей, образующих нитевидные водянистые полимерные кисточки, благодаря которым MUC5B играет решающую роль во влагоудерживающей функции слюны и предотвращает микробную адгезию. Другой муцин слюны MUC7 представляет собой относительно небольшой мономерный мукопротеин, углеводные боковые цепи которого — это сиалилированные ди- и трисахариды. Одной из основных функций MUC7 является конкурентное связывание с бактериями, находящимися

в растворимой фазе слюны, с целью защиты потенциальных мест их прикрепления на поверхности зуба и слизистой оболочки. Остатки сиаловой кислоты углеводной части MUC7 играют важную роль в связывании со штаммами *Streptococcus*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* [42–44]. Количество MUC5B в слюне снижается при гипосаливации и ксеростомии, обусловленных лучевой терапией в области головы и шеи, по сравнению с показателями, связанными с болезнью Шегрена и лекарственно индуцированной ксеростомией. Снижение гликозилирования и сиалирования MUC5B и MUC7 при болезни Шегрена приводит к общему уменьшению отрицательно заряженных остатков сиаловой кислоты и, как следствие, к образованию менее гидратированных и смазывающих муцинов [43, 45]. Желудочный муцин входит в спрей и пастилки для рассасывания AS Saliva Orthana [34].

Необходимо отметить, что использование муцинов в составе продуктов медицинского назначения сдерживается проблемами их получения из природных источников: вариабельность показателей качества, ограниченный объем выделяемых муцинов из моллюсков и органов животных, зависимость показателей качества от процесса сбора и хранения, риски заражения патогенами. Производство по технологии рекомбинантных ДНК предоставляет принципиально новые возможности стабильного и контролируемого биосинтеза муцинов в клетках яичников китайского хомячка или суспензии человеческих клеток 293-F, но стратегии производства мукопротеинов находятся на ранних стадиях разработок из-за сложности адаптации клеточных культур к гликозилированию и другим важным посттрансляционным модификациям [46–48].

Глюкозооксидаза не является естественным компонентом слюны, но благодаря своей способности катализировать окисление глюкозы с образованием пероксида водорода, который, в свою очередь, оказывает антимикробное действие, она нашла свое применение в составе лекарственных препаратов. Наиболее распространенными микробными источниками для ферментативного получения глюкозооксидазы являются виды *Aspergillus*, *Penicillium* и *Saccharomyces*. Данный фермент входит в состав спрея Stoppers 4, гелей Oral Seven, bioXtra, Biotène Oral Balance [34, 41, 49].

Саливозаменитель bioXtra наряду с электролитами, ксилитом и гидроксипропилцеллюлозой содержит молозиво коров, воздействие которого на здоровье человека широко изучено в спортивной медицине. Молозиво содержит в своем составе большое количество лизоцима, пероксидазы, защитных иммуноглобулинов, лактоферрина и других антимикробных пептидов. Авторы исследования отмечают, что заменитель слюны спрей bioXtra с ферментативной системой молозива показал эффективность в уменьшении симптомов радиоиндуцированной ксеростомии, однако необходимы дальнейшие исследования с большим объемом образцов и применением продукта в течение более длительного периода, в том числе для оценки его влияния на микробиоту полости рта [49, 50].

Таким образом, использование саливозаменителей IASS, по нашему мнению, целесообразно для улучшения субъективных и объективных показателей терапии по сравнению с неиммунологически активными средствами при условии детального исследования их действия на ротовую полость и организм в целом, а также изучения стабильности энзимов в составе препарата.

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ МОДИФИКАТОРЫ: ГИДРОКОЛЛОИДЫ И МНОГОАТОМНЫЕ СПИРТЫ

Саливопротекторы должны поддерживать слизистую ротовой полости в увлажненном состоянии, а следовательно, уменьшать ощущение сухости, обеспечивать реминерализующее действие на дентин и эмаль, обладать буферной емкостью, оказывать антимикробный эффект, к тому же обладать достаточной вязкостью для фиксации и более длительного нахождения на поверхности с целью пролонгированного эффекта. К веществам, улучшающим реологические показатели заменителей слюны, относятся полимеры и многоатомные спирты [5, 25].

Полимеры (камеди, производные целлюлозы, альгинаты, гиалуронаты) являются неотъемлемой частью многих составов, используемых при современном подходе к лечению ксеростомии. В рецептурах заменителей слюны внимание уделяется мукоадгезивным полимерам, образующим гидроколлоидные системы, которые не только загущают составы, но и характеризуются влагоудерживающим эффектом, смазывают слизистые и продлевают терапевтическое действие [5, 6].

Камеди представляют собой полисахариды природного происхождения, не обладающие вкусом и запахом, применяются как набухающие загустители или стабилизаторы-эмульгаторы. Гуаровая камедь (E412) производится из семян бобовых растений *Cyamopsis tetragonoloba* (циамопсис четырехкрыльниковый, бобовое дерево, индийская акация; сем. Бобовых). Молекулярная структура представляет собой прямую цепь, которая состоит из линейной цепочки маннозы с короткими боковыми ответвлениями галактозы. Гуаровая камедь является гидроколлоидом, который при растворении в жидкостях образует гелеобразные консистенции, при этом вязкость растворов несколько снижается в кислой среде. Вита Гиал раствор для полоскания содержит в своем составе гуаровую камедь [11, 51, 52].

Ксантовая камедь (E415) относится к группе стабилизаторов, по химической природе представляет собой полисахарид, главная цепь которого идентична молекуле целлюлозы, а ответвления — остатки молекул глюкозы, маннозы, глюкуроновой кислоты. Его получают путем культивирования бактерий *Xanthomonas campestris*, в жизненном цикле которых ксантан служит защитой от вирусов и обезвоживания. Молекулы ксанта адсорбируют воду с образованием трехмерной сетки из двойных спиралей ксанта, по структуре близкой с гелем, но отличающейся меньшей вязкостью [6, 51]. Ксантановая камедь заявлена в составах таких саливопротекторов, как Salivea Spray, Dentaid Xeros Gel, Biotene Dry Mouth Spray, Aquamed Spray, Salivea Spray, Xerostom.

Целлюлозная камедь — гомополисахарид, известный как пищевая добавка E460, получаемый из хлопчатника, лиственных и хвойных пород деревьев; имеет твердую структуру, которая не разрушается во время термообработки, способен впитывать воду, принимая гелеобразную форму [51]. Камеди целлюлозы обеспечивают несколько меньшую вязкость и содержатся в увлажняющих гелях OralSeven и GC Dry Mouth Gel.

Карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ, СМС, E469) и ее натриевая соль (Na-КМЦ, кармеллоза, E466) зарекомендовали себя как достойный клинический выбор в качестве основы искусственной слюны, поскольку обладают высокой вязкостью и влагоудерживающей способностью. Карбоксиметилцеллюлоза и ее производные используются в большинстве рецептов заменителей слюны в качестве загустителя, так как вместе с ионами участвуют в формировании коллоидно-дисперсной системы, моделирующей мицеллярное строение слюны. Перспективное перекрестное исследование пациентов с ксеростомией, в котором сравнивались 4 различных полимера, используемых в заменителях слюны, показало, что большинство пациентов предпочитали продукт на основе карбоксиметилцеллюлозы из-за его вкусовых качеств и простоты в обращении [5, 6]. КМЦ и Na-КМЦ широко используются в пищевой и фармацевтической промышленности как универсальный загуститель и стабилизатор, работающий в широком диапазоне температур. Кроме того, экспериментально доказано, что натриевая соль КМЦ нетоксична даже при системном введении в организм, не влияет на иммунологическую реактивность организма, оказывает стимулирующее влияние на пролиферацию соединительной ткани. Все большее применение в пищевой и фармацевтической промышленности находит кроскармеллоза (E468) — сшитая трехмерная натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы. Кроскармеллоза практически не растворима в воде, но способна абсорбировать до 20 мл воды на 1 г [6, 52, 53]. Данные полимеры-гидроколлоиды входят в состав спреев Hypozalix, Aldiamed, Glandosane.

Гидроксиэтилцеллюлоза (гидроксиэтиловый эфир целлюлозы, ГЭЦ, E463) растворяется в воде, образуя прозрачный гель, который не кристаллизуется, полностью биологически разлагается. Нанесенный на кожу или слизистые оболочки гель гидроксиэтилцеллюлозы обеспечивает ее коллоидную защиту, удерживает влагу и облегчает впитывание других компонентов. В связи с этим гидроксиэтилцеллюлоза нашла широкое применение при разработке саливопротекторов и входит в состав рецептов спрея и геля Dentaid Xeros, геля bioXtra, увлажняющего геля-спрея Emofluor, спрея Stoppers 4, геля Oral7 [5, 6, 52, 53].

Карбомер (карбопол, редкосшитый акриловый полимер, сополимер акриловой кислоты) представляет собой белые хлопьевидные гигроскопичные порошки слабокислой реакции, набухающие в воде и других полярных растворителях. Карбополы образуют стабильные гели высокой вязкости при низкой концентрации полимера. Термическая и микробиологическая устойчивость, стабильность и химическая устойчивость при хранении, а также совместимость со многими

лекарственными веществами обуславливают использование сополимеров акриловой кислоты в производстве мягких лекарственных форм в качестве гидрофильных основ. Гели на основе карбомера обладают высокой биоадгезивностью и выраженным охлаждающим эффектом [6, 52]. В состав геля «Ксеростом» входит карбомер, сополимер акриловой кислоты включен в рецептуру геля Oral7, глицерилполиакрилат заявлен в прописи Aldiamed Mundgel.

Альгиновая кислота представляет собой природный полисахарид, состоящий из блоков 1—4, связанных α -L-гулурановой и β -D-маннурановой кислот, который получают из красных, бурых и некоторых зеленых водорослей, например ламинарии. Альгинаты калия (E402) и натрия (E401) образуют в воде коллоидные растворы, обладающие антимикробным действием и высокой увлажняющей способностью. Добавление хлорида кальция приводит к образованию нерастворимых гелей альгината кальция, что используется при создании микрокапсул и искусственных клеток как систем доставки лекарственных средств. В стоматологии альгинат с добавками используется в качестве слепочных масс, входит в состав саливозаменителя Saliva+ [39, 52, 54, 55]. По нашему мнению, несмотря на то что альгинат хорошо изучен с точки зрения медицинской практики, для разработки лекарственных форм саливозаменителей необходимо учитывать химическую реакцию с солями кальция в полости рта с образованием нерастворимых гелей.

Гиалурановая кислота (гиалуранан) — основной компонент межклеточного матрикса, по химической структуре представляет собой линейный неразветвленный полимер, состоящий из остатков D-глюкуроновой кислоты и D-N-ацетилглюкозамина, соединенных поочередно β -1,4- и β -1,3-гликозидными связями. Обладает комплексом уникальных свойств, сочетающих высокую вязкость, влагоудержание, гелеобразование. Благодаря своему строению и участию в метаболизме гиалурановая кислота в составе геля «Вита-гиал» (Россия) не только увлажняет полость рта, но и закрывает дефекты на слизистой, участвует в процессах репарации [11, 56].

МНОГОАТОМНЫЕ СПИРТЫ: УВЛАЖНИТЕЛИ И САХАРОЗАМЕНИТЕЛИ

Среди многоатомных спиртов предпочтение при выборе ингредиентов получили глицерин, сорбит, ксилит, так как они обеспечивают влагоудерживающий эффект, работают как загустители и подсластители [5, 6, 49, 52].

Глицерин благодаря способности образовывать межмолекулярные водородные связи с молекулами воды удерживает влагу, что позволяет увеличивать содержание воды в составе без ущерба для срока годности, а также улучшает вязкость и текстуру продукта. Глицерин используется при получении большинства представленных на рынке стоматологических средств саливозаменителей: спрей Aquoral, Aldiamed Mundgel, Buccotherm Spray, bioXtra гель, увлажняющий гель-спрей Emofluor, спрей Stoppers 4, ополаскиватель Amazon Basics и др. [6, 57]. Следует обратить внимание на рецептурный препарат Aquoral (K Pharmaceuticals,

США), который представляет собой раствор на липидной основе, содержащий окисленный триэфир глицерина (OGT) — продукт контролируемого окисления кукурузного масла. Aquoral отличается тем, что при применении образует липидную пленку, которая ограничивает потерю воды и восстанавливает вязкоупругость слизистой оболочки полости рта. Спрей-заменитель слюны, содержащий OGT, более эффективен в среднем на 2 балла по 10-балльной ВАШ сухости во рту, чем спрей-электролит на водной основе [52, 57].

Многоатомный спирт ксилит (E967) производится из растительного сырья, применяется как натуральный некариесогенный инсулинонезависимый сахарозаменитель, а также влагоудерживающий агент, стабилизатор и эмульгатор. Сладость ксилита в 2 раза превышает сладость сахара, вместе с тем продукты с ксилитом не подвергаются микробиологическому разложению. Ксилит обладает отрицательной температурой растворения, поэтому в составах воспринимается как освежающее соединение, охлаждающий эффект которого может играть положительную роль у пациентов с сухостью полости рта. Стимулирует выработку слюны и способствует реминерализации эмали, а также повышает продукцию протеаз, вследствие чего снижается прикрепление микроорганизмов к пелликуле. Было доказано, что использование ксилита в течение более длительного периода времени уменьшает количество *Streptococcus mutans* и, в свою очередь, снижает восприимчивость к кариесу [6, 36, 58]. Ксилит входит в состав большинства известных саливозаменителей как в форме спреев, так и в виде гелей и ополаскивателей.

На втором месте по использованию в качестве сахарозаменителя и влагоудерживающего агента стоит сорбит (E420), который получают при восстановлении фруктозы. Сладость сорбита в 2 раза меньше, чем сладость сахара. Он также является инсулинонезависимым и относительно дешевым сахарозаменителем, влагоудерживающим агентом и наполнителем [58]. Сорбит входит в состав саливопротекторов Glandosane, Hypozalix, Mouth Kote Dry Mouth Spray, EMOFLUOR, Aqwet как самостоятельно, так и в комбинации с ксилитом, маннитом и другими сахарозаменителями [6].

Гидрогенизированные гидролизаты крахмала — это продукты неполного гидролиза крахмала, смесь сорбита, мальтита и более длинноцепочечных гидрогенизированных сахаридов, используются как подсластитель и влагоудерживающий ингредиент. Благодаря плохой ферментации бактериями полости рта, не способствуют развитию кариеса. Входят в состав спреев Buccotherm, Salivea, увлажняющих гелей Biotène Oral Balance, bioXtra [49, 59, 60].

ПОДСЛАСТИТЕЛИ

Сахарин и его соль сахаринат натрия (E954) используются в качестве некариесогенного подсластителя с инсулинонезависимыми свойствами в рецептуре Biotene Dry Mouth Spray, спрей KinHidrat, гель и спрей DENTAID Xeros, увлажняющий гель-спрей EMOFLUOR. Как известно, сладость сахарина в 400–500 раз превышает сладость

сахара. Данный подсластитель получают в результате переработки каменного угля. Он не обладает питательной ценностью и является типичным ксенобиотиком. Применяется в пищевой и фармацевтической промышленности как корригент вкуса в составе сиропов от кашля, таблеток для рассасывания, жевательных пастилок, в составе зубных паст, эликсиров [52, 58].

Синтетический сахарозаменитель аспартам в производстве саливозаменителей применяется ограниченно в составе спрея Aquoral. Аспартам (E951) имеет ту же калорийность, что и сахароза, но его сладость в 200 раз больше. Противопоказан пациентам, страдающим фенилкетонурией. Международное агентство по изучению рака, которое входит в состав ВОЗ, в 2023 г. включило аспартам в список возможно потенциальных канцерогенов. В крупном когортном исследовании синтетические подсластители (особенно аспартам и ацесульфам-К), были связаны с повышенным риском развития рака [58, 61].

ОРГАНИЧЕСКИЕ КИСЛОТЫ

Органические кислоты считаются хорошими стимуляторами слюноотделения. Введение в состав саливозаменителей лимонной или яблочной кислот в концентрации 1–3%, по мнению ряда авторов, может способствовать облегчению симптомов ксеростомии, но необходимо учитывать кариесогенность этих веществ, поскольку цитрат хелатирует ионы кальция, что может привести к прогрессированию кариеса [27, 32]. Лимонная кислота заявлена в составах ингредиентов Aquamed Spray Day & Night, Mouth Kote Dry Mouth Spray, Salivea Spray. Спрей Dentaaid Xeros содержит яблочную кислоту 1% для стимуляции слюноотделения.

РЕМИНЕРАЛИЗУЮЩИЕ КОМПОНЕНТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ФТОР

Выбор саливопротекторов, содержащих фтор, может быть оправдан для достижения эффекта предотвращения кариеса. Однако лечение фторсодержащими средствами всегда следует проводить после консультации со стоматологом, чтобы избежать нежелательных последствий. Анализ имеющихся средств увлажнения полости рта показывает, что чаще всего в качестве активного компонента используется фторид натрия (NaF) или аммония (NH₄F). Фтор помогает превращать кальциевый минерал гидроксиапатит в зубной эмали во фторапатит, что делает зубную эмаль более устойчивой к воздействию кислот, вырабатываемых бактериями. Фторид натрия в концентрации 0,05% присутствует в составе Dentaaid Xeros spray, Saliva Orthana spray. Фторид аммония является ингредиентом спрея EMOFLUOR (Швейцария). Содержащие фтор саливопротекторы должны назначаться стоматологом строго по показаниям и под его контролем на ограниченный период времени [6, 10, 34].

ВИТАМИНЫ

Увлажняющие гели Xerostom и KinHidrat содержат провитамины B₅ и витамин E. Провитамин B₅ (пантотеновая

кислота) оказывает репаративное действие на слизистые, уменьшает потерю влаги слизистой оболочки полости рта. Производным пантотеновой кислоты является декспантенол (пантенол), широко применяемый для лечения повреждений кожи и слизистых оболочек. Пантенол входит в состав спрея Aldiamed Certmedica (ФРГ). Витамин Е как природный антиоксидант тормозит процесс пероксидного окисления липидов, участвует в процессах клеточного метаболизма, а также синтезе гема и белков. Токоферол является компонентом спрея Salivea (Laclede, США) [2, 29, 38, 62].

ПРИРОДНЫЕ КОМПОНЕНТЫ

Аллантоин — метаболит катаболизма пуринов (мочевой кислоты) у млекопитающих, но не человека. Как природное соединение аллантоин давно известен своим благотворным воздействием на кожу и слизистые оболочки, оказывает кератолитический, кератопластический, успокаивающий и заживляющий эффекты. Благодаря этим свойствам широко используется в составе косметических, ветеринарных и фармацевтических препаратов местного действия. Аллантоин входит в состав геля Xerostom (Biocosmetics Laboratories S, Испания) [4, 29].

Бетаин (триметилглицин), получаемый из мелассы сахарной свеклы, пшеничных отрубей и отходов переработки морепродуктов, является активатором синтеза фосфолипидов клеточных мембран, функционируя как альтернативный донор метильных групп в превращении гомоцистеина в метионин и дальнейшего образования фосфатидилхолина. Как нейтральное органическое вещество, обладающее осмотической активностью, бетаин влияет на передвижение воды в клетке, поддерживает водный баланс, защищая от осмотического стресса и обезвоживания, в связи с этим применяется в качестве увлажнителя и осмопротектора, защищая клетки от дегидратации. Бетаин заявлен в составе саливозаменителей геля Xerostom и спрея Dentaider Xeros [4, 29, 38, 62].

САЛИВОЗАМЕНИТЕЛИ С БАЛЬНЕОЛОГИЧЕСКИМИ КОМПОНЕНТАМИ

Перспективным представляется применение средств природного происхождения на основе термальных лечебных вод. Вместе с тем данных об эффективности отдельных средств в научной литературе представлено мало. На основе термальной родниковой воды Castera-Verduzan производится спрей для полости рта Buccotherm (Франция) [64]. В исследованиях I. Skrinjar и соавт. (2015) показан положительный эффект в облегчении симптомов гипосаливации у пациентов, но статистически значимых различий между эффективностью плацебо и коммерческого стоматологического спрея с минеральной водой не наблюдалось [60].

ФИТОКОМПОНЕНТЫ

Применение фитокомпонентов в составе саливозаменителей основано на способности биологически активных соединений растений аккумулировать влагу,

проявлять антиоксидантную и антимикробную активность. Вместе с тем природные соединения обладают высокой степенью структурного разнообразия, а извлечения из растительного сырья имеют длительную историю применения в народной медицине, предоставляя разработчикам лекарственных средств богатый опыт их использования [23].

Экстракт эриодиктиона калифорнийского (семейство Бурачниковые) как компонент в составах Aquamed Spray Day & Night и Mouth Kote Dry Mouth Spray оказывает маскирующее вкус и увлажняющее действие. Антиоксидантные и противовоспалительные эффекты флавононов, одним из которых является стерубин, активно изучаются в настоящее время [64].

Содержание воды во внутреннем желе листьев алоэ вера составляет около 99%, что является, по мнению ряда авторов, основанием для его использования в качестве естественного увлажнителя [65, 66]. Кроме того, мукополисахариды сока алоэ моделируют эффекты муцинов, удерживают влагу, смазывают и увлажняют слизистые оболочки. Алоэ вера демонстрирует противовоспалительное действие, ингибируя путь циклооксигеназы и снижая уровень простагландина E2. Сок листьев алоэ вера входит в состав спрея Aldiamed, геля bioXtra, ополаскивателя Salivea.

Экстракты из цветков ромашки представляют интерес благодаря содержанию в них эфирных масел и флавоноидов, обладающих спазмолитическим, противовоспалительным и противомикробным действием. В проведенных исследованиях комбинация экстракта семян льна с ромашкой аптечной показала положительное влияние при симптоматическом лечении ксеростомии [67].

Эпидемиологические исследования показывают, что действующие вещества камелии китайской (зеленого чая) оказывают благотворное влияние при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях полости рта, благодаря полифенолам [23, 68].

В исследованиях сравнивалась эффективность растительного препарата, содержащего мальву сальвестрисовую и альцею наперстянную, с искусственной слюной Nuprozalix для улучшения симптомов сухости во рту у пациентов с раком головы и шеи. Как указывают авторы, группа, принимавшая фитопрепараты, показала значительную разницу в степени сухости во рту до и после вмешательства, у трех пациентов в экспериментальной группе наблюдалось снижение степени сухости во рту, но в контрольной группе не было изменений в степени сухости. При этом изменения степени не были статистически значимыми между группами [69].

Несмотря на многообещающие результаты применения природных соединений и экстрактов в лечении ксеростомии необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальных дозировок и конкретных целевых молекул, участвующих в формировании терапевтического эффекта. При продолжении научной работы извлечения из лекарственного растительного сырья могут стать альтернативой или дополнением к существующим методам лечения ксеростомии, улучшая качество жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

Основными причинами развития ксеростомии являются лекарственная терапия ксерогенными препаратами, лучевая терапия, эндокринные и аутоиммунные заболевания. Независимо от причины ксеростомии пациенты нуждаются в средствах симптоматической коррекции синдрома сухости рта.

Саливозаменители содержат в составе электролиты (соли натрия, калия, кальция, фосфат- и гидрокарбонат-ионы) и реологические модификаторы (полимеры различной природы и/или многоатомные спирты). Более сложные составы включают муцин, лактоферрин, ферменты, фитоэкстракты, витамины.

Основная часть средств для симптоматической терапии ксеростомии выпускается зарубежными производителями. В условиях экономической изоляции необходима разработка отечественных продуктов — саливозаменителей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре представлен анализ современного состояния знаний о компонентах органической и неорганической

природы, полимерах, растительных соединениях и экстрактах, которые входят в состав средств для симптоматического лечения ксеростомии. Для полного понимания механизмов, лежащих в основе терапевтического действия этих соединений необходимы дальнейшие исследования, этот обзор открывает путь для разработки новых составов и терапевтических стратегий заместительной терапии ксеростомии.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках государственного задания № 056-00046-24-00 Минздрава РФ от 14.01.2024.

FUNDING

The work was performed within the framework of state task No. 056-00046-24-00 of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 14.01.2024.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 07.08.2024 **Принята в печать:** 31.10.2024

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received: 07.08.2024 **Accepted:** 31.10.2024

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Антонова И.Н. и др. Клинические особенности проявления ксеростомии (обзор литературы). — *Институт стоматологии*. — 2021; 2 (91): 92—93.
[Antonova I.N., et al. Clinical features of the manifestation of xerostomia. — *The Dental Institute*. — 2021; 2 (91): 92—93 (In Russian)]. eLibrary ID: 46227987
2. Аракелян М.Г., Тамбовцева Н.В., Арзуканян А.В. Основные причины и клинические проявления ксеростомии. — *Российский стоматологический журнал*. — 2016; 2: 74—78.
[Arakelyan M.G., Tambovtseva N.V., Arzukanyan A.V. The main causes and clinical manifestations of xerostomia. — *Russian Journal of Dentistry*. — 2016; 2: 74—78 (In Russian)]. eLibrary ID: 26040390
3. Афанасьев В.В., Сирота Н.А., Винокуров Н.С. Особенности психоэмоционального состояния больных, страдающих ксеростомией. — *Вестник Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева*. — 2022; 2: 42—44.
[Afanasyev V.V., Sirota N.A., Vinokurov N.S. Features of the psycho-emotional state of patients suffering from xerostomia. — *Bulletin of Kyrgyz State Medical Academy*. — 2022; 2: 42—44 (In Russian)]. eLibrary ID: 49166366
4. Григорьев С.С. и др. Синдром сухого рта (обзор литературы). — *Уральский медицинский журнал*. — 2019; 12 (180): 18—25.
[Grigoriev S.S., et al. Dry mouth syndrome (literature review). — *Ural Medical Journal*. — 2019; 12 (180): 18—25 (In Russian)]. eLibrary ID: 41468231
5. Łysik D., et al. Artificial saliva: challenges and future perspectives for the treatment of xerostomia. — *Int J Mol Sci*. — 2019; 20 (13): 3199. PMID: 31261876
6. Kapourani A., et al. A review on xerostomia and its various management strategies: The role of advanced polymeric materials in the treatment approaches. — *Polymers (Basel)*. — 2022; 14 (5): 850. PMID: 35267672
7. Израилов А.М., Антонова И.Н. Современные подходы к диагностике ксеростомии. — *Пародонтология*. — 2023; 3: 235—246.
[Izrailov A.M., Antonova I.N. Modern approaches to the diagnosis of xerostomia. — *Parodontologiya*. — 2023; 3: 235—246 (In Russian)]. eLibrary ID: 54673321
8. Pedersen A., et al. Salivary functions in mastication, taste and textural perception, swallowing and initial digestion. — *Oral Dis*. — 2018; 24 (8): 1399—1416. PMID: 29645367
9. Морозова С.В., Мейтель И.Ю. Ксеростомия: причины и методы коррекции. — *Медицинский совет*. — 2016; 18: 124—127.
[Morozova S.V., Meytel I.Y. Xerostomia: reasons and methods of correction. — *Medical Council*. — 2016; 18: 124—127 (In Russian)]. eLibrary ID: 27474988
10. Dreyer N.S., et al. [Xerostomia]. — *Ugeskr Laeger*. — 2021; 183 (27): V11200814 (In Danish). PMID: 34219641
11. Израилов А.М., Антонова И.Н. Эффективность местного применения препаратов гиалуроновой кислоты у пациентов с ксеростомией различной этиологии. — *Институт стоматологии*. — 2023; 3 (100): 74—76.
[Izrailov A.M., Antonova I.N. Efficiency of topical use of hyaluronic acid preparations in patients with various etiology xerostomia. — *The Dental Institute*. — 2023; 3 (100): 74—76 (In Russian)]. eLibrary ID: 54503741
12. Nascimento M.L., et al. Impact of xerostomia on the quality of life of patients submitted to head and neck radiotherapy. — *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. — 2019; 24 (6): e770-e775. PMID: 31655838
13. Ouanounou A. Xerostomia in the geriatric patient: Causes, oral manifestations, and treatment. — *Compend Contin Educ Dent*. — 2016; 37 (5): 306—311; quiz312. PMID: 27213776
14. Agostini B.A., et al. How common is dry mouth? Systematic review and meta-regression analysis of prevalence estimates. — *Braz Dent J*. — 2018; 29 (6): 606—618. PMID: 30517485

15. Pina G.M.S., et al. Prevalence of hyposalivation in older people: A systematic review and meta-analysis. — *Gerodontology*. — 2020; 37 (4): 317—331. PMID: 32965067
16. Макеева И.М., Аракелян М.Г., Дорошина В.Ю., Полякова М.А., Маргарян Э.Г., Арзуканян А.В. Применение очищающих пенек Splat Oral Care Foam 2 in 1 при ложной ксеростомии. — *Стоматология*. — 2018; 6: 45—48.
[Makeeva I.M., Arakelyan M.G., Doroshina V.Yu., Polyakova M.A., Margaryan E.G., Arzukanian A.V. Application of oral Foams Splat Oral Care Foam 2 in 1 in patients with false xerostomia. — *Stomatology*. — 2018; 6: 45—48 (In Russian)]. eLibrary ID: 36647242
17. Teoh C.X.W., Thng M., Lau S., Taing M.W., Chaw S.Y., Siskind D., Kisely S. Dry mouth effects from drugs used for depression, anxiety, schizophrenia and bipolar mood disorder in adults: systematic review. — *BJPsych Open*. — 2023; 9 (2): e53. PMID: 36938801
18. Yousefi H., Abdollahi M. An update on drug-induced oral reactions. — *J Pharm Pharm Sci*. — 2018; 21 (1): 171—183. PMID: 29789102
19. Деркачева Е.И., Ронь Г.И. Клинические проявления в полости рта при ксеростомии различной этиологии. — *Уральский медицинский журнал*. — 2014; 5 (119): 44—47.
[Derkacheva E.I., Ron G.I. The clinical manifestation in the oral cavity xerostomia different etiology. — *Ural Medical Journal*. — 2014; 5 (119): 44—47 (In Russian)]. eLibrary ID: 21982443
20. Беленова И.А. и др. Ксеростомия как идиопатический симптом в стоматологии. — *Прикладные информационные аспекты медицины*. — 2023; 1: 36—41.
[Belenova I.A., et al. Xerostomia as an idiopathic symptom in dentistry. — *Applied and IT Research in Medicine*. — 2023; 1: 36—41 (In Russian)]. eLibrary ID: 50496645
21. Wolff A., et al. A guide to medications inducing salivary gland dysfunction, xerostomia, and subjective sialorrhea: A systematic review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. — *Drugs R D*. — 2017; 17 (1): 1—28. PMID: 27853957
22. Tanasiewicz M., Hildebrandt T., Obersztyn I. Xerostomia of various etiologies: A review of the literature. — *Adv Clin Exp Med*. — 2016; 25 (1): 199—206. PMID: 26935515
23. Kontogiannopoulos K.N., et al. A review of the role of natural products as treatment approaches for xerostomia. — *Pharmaceuticals (Basel)*. — 2023; 16 (8): 1136. PMID: 37631049
24. Alhejoury H.A., et al. Artificial saliva for therapeutic management of xerostomia: A narrative review. — *J Pharm Bioallied Sci*. — 2021; 13 (Suppl 2): S903-S907. PMID: 35017895
25. Hu J., Andablo-Reyes E., Mighell A., Pavitt S., Sarkar A. Dry mouth diagnosis and saliva substitutes-A review from a textural perspective. — *J Texture Stud*. — 2021; 52 (2): 141—156. PMID: 33274753
26. Epstein J.B., Beier Jensen S. Management of hyposalivation and xerostomia: Criteria for treatment strategies. — *Compend Contin Educ Dent*. — 2015; 36 (8): 600—3. PMID: 26355444
27. Gil-Montoya J.A., et al. Treatment of xerostomia and hyposalivation in the elderly: A systematic review. — *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. — 2016; 21 (3): e355—66. PMID: 27031061
28. Khavandgar Z., et al. Evaluation and management of dry mouth and its complications in rheumatology practice. — *Expert Rev Clin Immunol*. — 2024; 20 (1): 1—19. PMID: 37823475
29. Афанасьев В.В., Винокуров Н.С. Результаты использования ополаскивателя xerostom в комплексном лечении пациентов с ксеростомией. — *Российский стоматологический журнал*. — 2020; 5: 318—320.
[Afanasiev V.V., Vinokurov N.S. The results of using xerostom mouthwash in complex treatment of patients with xerostomia. — *Russian Journal of Dentistry*. — 2020; 5: 318—320 (In Russian)]. eLibrary ID: 45156419
30. Roblegg E., et al. Saliva: An all-rounder of our body. — *Eur J Pharm Biopharm*. — 2019; 142: 133—141. PMID: 31220573
31. Canon F., et al. Saliva and flavor perception: perspectives. — *J Agric Food Chem*. — 2018; 66 (30): 7873—7879. PMID: 29962207
32. Salum F.G., Medella-Junior F.A.C., Figueiredo M.A.Z., Cherubini K. Salivary hypofunction: An update on therapeutic strategies. — *Gerodontology*. — 2018; 35 (4): 305—316. PMID: 29956369
33. Villa A., Connell C.L., Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. — *Ther Clin Risk Manag*. — 2015; 11: 45—51. PMID: 25653532
34. Assery M.K.A. Efficacy of artificial salivary substitutes in treatment of xerostomia: A systematic review. — *J Pharm Bioallied Sci*. — 2019; 11 (Suppl 1): S1-S12. PMID: 30923424
35. Vinke J., Kaper H.J., Vissink A., Sharma P.K. An ex vivo salivary lubrication system to mimic xerostomic conditions and to predict the lubricating properties of xerostomia relieving agents. — *Sci Rep*. — 2018; 8 (1): 9087. PMID: 29904095
36. Nayak P.A., et al. The effect of xylitol on dental caries and oral flora. — *Clin Cosmet Investig Dent*. — 2014; 6: 89—94. PMID: 25422590
37. Вавилова Т.П., Деркачева Н.И., Островская И.Г. Антимикробные пептиды — многофункциональная защита тканей полости рта. — *Российская стоматология*. — 2015; 3: 3—12.
[Vavilova T.P., Derkacheva N.I., Ostrovskaya I.G. Antimicrobial peptides — the multifunctional protection of the tissues of the oral cavity. — *Russian Stomatology*. — 2015; 3: 3—12 (In Russian)]. eLibrary ID: 25308580
38. Волосова Е.В. и др. Проблемы диагностики и лечения пациентов с ксеростомией. Современный взгляд. — *Медицинский алфавит*. — 2020; 35: 44—47.
[Volosova E.V., et al. Problems of diagnostics and treatment of xerostomia. Current view. — *Medical alphabet*. — 2020; 35: 44—47 (In Russian)]. eLibrary ID: 44560472
39. Деркачева Е.И., Ронь Г.И., Каминская Л.А. Влияние препарата SALIVA+ на качество жизни пациентов с ксеростомией на фоне антигипертензивной терапии. — *Уральский медицинский журнал*. — 2015; 6 (129): 44—47.
[Derkacheva E.I., Ron G.I., Kaminskaya L.A. The influence of the drug SALIVA+ on the quality of life of patients with xerostomia on the background of antihypertensive therapy. — *Ural Medical Journal*. — 2015; 6 (129): 44—47 (In Russian)]. eLibrary ID: 24323391
40. Khurshid Z., et al. Histatin peptides: Pharmacological functions and their applications in dentistry. — *Saudi Pharm J*. — 2017; 25 (1): 25—31. PMID: 28223859
41. Marimuthu D., Han K.M., Mohamad M.S.F., Azman M. Saliva substitute mouthwash in nasopharyngeal cancer survivors with xerostomia: a randomized controlled trial. — *Clin Oral Investig*. — 2021; 25 (5): 3105—3115. PMID: 33175253
42. Hoffmann W. Salivary trefoil factor family (TFF) peptides and their roles in oral and esophageal protection: Therapeutic potential. — *Int J Mol Sci*. — 2021; 22 (22): 12221. PMID: 34830103
43. Chaudhury N.M., Proctor G.B., Karlsson N.G., Carpenter G.H., Flowers S.A. Reduced Mucin-7 (Muc7) sialylation and altered saliva rheology in Sjögren's syndrome associated oral dryness. — *Mol Cell Proteomics*. — 2016; 15 (3): 1048—59. PMID: 26631508

44. Ployon S., et al. The membrane-associated MUC1 improves adhesion of salivary MUC5B on buccal cells. Application to development of an in vitro cellular model of oral epithelium. — *Arch Oral Biol.* — 2016; 61: 149—55. PMID: 26580166
45. Faruque M., et al. A review on the role of salivary MUC5B in oral health. — *J Oral Biosci.* — 2022; 64 (4): 392—399. PMID: 36206992
46. Huang L.T., et al. Recombinant production of glycoengineered mucins in HEK293-F Cells. — *Methods Mol Biol.* — 2024; 2763: 281—308. PMID: 38347419
47. Shurer C.R., et al. Stable recombinant production of codon-scrambled lubricin and mucin in human cells. — *Biotechnol Bioeng.* — 2019; 116 (6): 1292—1303. PMID: 30684357
48. Park S., et al. Recombinant mucin biotechnology and engineering. — *Adv Drug Deliv Rev.* — 2023; 193: 114618. PMID: 36375719
49. Porangaba L.P., et al. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study of Salivary Substitute with Enzymatic System for Xerostomia in Patients Irradiated in Head and Neck Region. — *Curr Oncol.* — 2024; 31 (2): 1102—1112. PMID: 38392076
50. Ghosh S., Iacucci M. Diverse immune effects of bovine colostrum and benefits in human health and disease. — *Nutrients.* — 2021; 13 (11): 3798. PMID: 34836054
51. Hamman H., Steenekamp J., Hamman J. Use of natural gums and mucilages as pharmaceutical excipients. — *Curr Pharm Des.* — 2015; 21 (33): 4775—97. PMID: 26290212
52. Молчанова Ю.Н., Трубников А.А., Онегин С.В. Сравнительная характеристика составов стоматологических гелей, представленных на отечественном фармацевтическом рынке. — *Уральский медицинский журнал.* — 2018; 7 (162): 10—14. [Molchanova Y.N., Trubnikov A.A., Onegin S.V. Comparative characteristics of dental gels compositions are presented in the local pharmaceutical market. — *Ural Medical Journal.* — 2018; 7 (162): 10—14 (In Russian)]. eLibrary ID: 36367336
53. Липатов В.А. и др. Применение карбоксиметилцеллюлозы в экспериментальной хирургии паренхиматозных органов. — *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* — 2020; 2: 269—283. [Lipatov V.A., et al. Application of cellulose derivatives in experimental surgery of parenchymal organs. — *Eruditio Juvenium.* — 2020; 2: 269—283 (In Russian)]. eLibrary ID: 43043488
54. Семенова Е.В. и др. К вопросу об использовании альгинатов из бурых водорослей в медицине и фармации. — *Современные проблемы науки и образования.* — 2019; 6: 186. [Semenova E.V., et al. The use of seaweed in medicine and pharmacy. — *Modern Problems of Science and Education.* — 2019; 6: 186 (In Russian)]. eLibrary ID: 42406053
55. Захарова В.А., Фидоровская Ю.С., Хлыстова Т.С., Кильдеева Н.Р. Производные альгиновой кислоты: особенности строения, свойства и перспективы использования в медицине. — *Промышленные процессы и технологии.* — 2022; 5: 64—79. [Zakharova V.A., Fidorovskaya Y.S., Khlystova T.S., Kildeeva N.R. Alginic acid derivatives: structural features, properties and prospects for medicine use. — *Industrial processes and technologies.* — 2022; 5: 64—79 (In Russian)]. eLibrary ID: 50009588
56. Сашкина Т.И., Салдусова И.В. и др. Анализ современных данных использования гиалуроновой кислоты в стоматологии. Возможные осложнения. — *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* — 2023; 4: 73—77. [Sashkina T.I., et al. Assessment of data on the current application of hyaluronic acid in dentistry. Possible complications. — *Kremlin Medicine Journal.* — 2023; 4: 73—77 (In Russian)]. eLibrary ID: 59554986
57. Furness S., et al. Interventions for the management of dry mouth: topical therapies. — *Cochrane Database Syst Rev.* — 2011; CD008934. PMID: 22161442
58. Moriconi E., et al. Neuroendocrine and metabolic effects of low-calorie and non-calorie sweeteners. — *Front Endocrinol (Lausanne).* — 2020; 11: 444. PMID: 32765425
59. Salom M., et al. Efficacy and safety of a new oral saliva equivalent in the management of xerostomia: a national, multicenter, randomized study. — *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* — 2015; 119 (3): 301—9. PMID: 25617119
60. Skrinjar I., et al. Comparison between three different saliva substitutes in patients with hyposalivation. — *Clin Oral Investig.* — 2015; 19 (3): 753—7. PMID: 25617026
61. Debras C., et al. Artificial sweeteners and cancer risk: Results from the NutriNet-Santé population-based cohort study. — *PLoS Med.* — 2022; 19 (3): e1003950. PMID: 35324894
62. Sinjari B., et al. Artificial saliva in diabetic xerostomia (ASDIX): Double blind trial of Aldiamed® versus placebo. — *J Clin Med.* — 2020; 9 (7): 2196. PMID: 32664567
63. Alpöz E., et al. Impact of Buccotherm® on xerostomia: a single blind study. — *Spec Care Dentist.* — 2015; 35 (1): 1—7. PMID: 24835826
64. Liang Z., Maher P. Structural requirements for the neuroprotective and anti-inflammatory activities of the flavanone sterubin. — *Antioxidants (Basel).* — 2022; 11 (11): 2197. PMID: 36358569
65. Ross S.M. Aloe vera — peppermint gel (Veramin): an effective treatment for mouth dryness among ICU patients. — *Holist Nurs Pract.* — 2020; 34 (2): 129—131. PMID: 32049698
66. Atashi V., et al. The effects of Aloe vera — peppermint (Veramin) moisturizing gel on mouth dryness and oral health among patients hospitalized in intensive care units: A triple-blind randomized placebo-controlled trial. — *J Res Pharm Pract.* — 2018; 7 (2): 104—110. PMID: 30050964
67. Morales-Bozo I., et al. Evaluation of the effectiveness of a chamomile (*Matricaria chamomilla*) and linseed (*Linum usitatissimum*) saliva substitute in the relief of xerostomia in elders. — *Gerodontology.* — 2017; 34 (1): 42—48. PMID: 26763612
68. De Rossi S.S., et al. A phase II clinical trial of a natural formulation containing tea catechins for xerostomia. — *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* — 2014; 118 (4): 447—454.e3. PMID: 25240992
69. Ameri A., et al. Evaluation of efficacy of an herbal compound on dry mouth in patients with head and neck cancers: A randomized clinical trial. — *J Evid Based Complementary Altern Med.* — 2016; 21 (1): 30—3. PMID: 26137850