

УДК 57.087

3.1.7 Стоматология 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2025.4.5 EDN: CNXPKN

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ КСЕРОСТОМИИ

© Пожилова Е.В., Новиков В.Е.

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме***Цель.** Совершенствование лекарственной терапии пациентов с ксеростомией.**Методика.** Сбор, систематизация и анализ данных литературы по изучению эффективности и безопасности применения фармакологических средств в лечении ксеростомии.**Результаты.** Проведен сравнительный анализ терапевтической эффективности и безопасности использования различных лекарственных средств при объективной и субъективной формах ксеростомии. Обсуждаются результаты клинических исследований эффективности фармакологической коррекции ксеростомии, реализуемой путем активации секреторной функции слюнных желез парасимпатомиметиками и раздражающими средствами рефлекторного и местного действия. Рассматриваются достоинства и недостатки средств заместительной терапии (препараты «искусственной слюны»). Предлагается обоснование выбора лекарственных средств при различных формах ксеростомии с учетом их фармакодинамики. Анализируются перспективы фармакотерапии ксеростомии в зависимости от этиопатогенеза и возрастных изменений в структуре слюнных желез.**Заключение.** В лечении ксеростомии предпочтителен комплексный подход. Приоритетным является устранение причины (по возможности). Пациентам с сохраненной функцией слюнных желез возможно назначение стимуляторов выработки собственной слюны. Наиболее эффективны стимуляторы секреции системного действия (парасимпатомиметики), однако их применение сопряжено с развитием ряда нежелательных эффектов. При ксеростомии, обусловленной гибелью ацинарной ткани слюнных желез (синдром Шегрена, саркоидоз, лучевая терапия), подбирают оптимальные средства заместительной терапии (заменители слюны). При необходимости можно назначать другие (вспомогательные) средства с целью профилактики и лечения осложнений ксеростомии (анестетики, антисептики, противовоспалительные, противогрибковые, антиоксиданты и антигипоксанты).**Ключевые слова:** слюнные железы, ксеростомия, фармакологическая коррекция ксеростомии, стимуляторы секреции слюны, заменители слюны**PROBLEMS AND PROSPECTS OF XEROSTOMIA PHARMACOTHERAPY**

Pozhilova E.V., Novikov V.E.

*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., Smolensk, 214019, Russia**Abstract***Objective.** Improving drug therapy for patients with xerostomia.**Methods.** Collection, systematization, and analysis of literature data on the effectiveness and safety of pharmacological treatment of xerostomia.**Results.** A comparative analysis of the therapeutic efficacy and safety of using various medications in the objective and subjective forms of xerostomia has been conducted. The results of clinical studies on the effectiveness of pharmacological correction of xerostomia, which is achieved by activating the secretory function of the salivary glands with parasympathomimetics and irritants with reflex and local effects, are discussed. The advantages and disadvantages of replacement therapy (artificial saliva preparations) are considered. The rationale for choosing medications for various forms of xerostomia, taking into account their pharmacodynamics, is proposed. The article analyzes the prospects for pharmacotherapy of xerostomia, depending on the etiopathogenesis and age-related changes in the structure of the salivary glands.

Conclusion. A comprehensive approach is preferred in the treatment of xerostomia. The priority is to eliminate the cause (if possible). Patients with preserved salivary gland function may be prescribed stimulants for the production of their own saliva. Systemic secretion stimulants (parasympathomimetics) are the most effective, but their use is associated with the development of a number of adverse effects. In case of xerostomia caused by the death of acinar tissue of the salivary glands (Sjögren's syndrome, sarcoidosis, radiation therapy), optimal means of replacement therapy (saliva substitutes) are selected. If necessary, other (auxiliary) means can be prescribed to prevent and treat complications of xerostomia (anesthetics, antiseptics, anti-inflammatory, antifungal, antioxidants and antihypoxants).

Keywords: salivary glands, xerostomia, pharmacological correction of xerostomia, stimulants of saliva secretion, saliva substitutes

Введение

Ксеростомия – это патологическое состояние, которое появляется сухостью во рту в результате снижения секреции (гипосаливация) или полного отсутствия слюны (асалия) из-за нарушения работы слюнных желёз. Так как слюна защищает ткани ротовой полости от агрессивного воздействия различных физических и химических факторов, сухость слизистой оболочки может спровоцировать развитие инфекционных заболеваний, воспалений и язв. Слюна выполняет многочисленные функции, поэтому снижение ее секреции отражается не только патологическими изменениями со стороны полости рта, но и приводит к нарушению функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Ксеростомия довольно часто регистрируется среди жителей планеты, она выявляется у 12% населения [9]. В основном ей подвержены пожилые люди старше 60-65 лет, среди которых ее распространенность достигает 25% и более. Частота встречаемости ксеростомии на стоматологическом приеме достигает 40% [1]. У пациентов с ксеростомией существенно ухудшается качество жизни и возникают различные болезни.

Большинство исследователей не рассматривают ксеростомию как самостоятельную болезнь (нозологию) [4, 9]. Дело в том, что это состояние чаще всего возникает как сопутствующий симптом основного заболевания (сахарный диабет, вирусные и бактериальные инфекции, заболевания ЖКТ, аутоиммунные болезни, заболевания эндокринной и сердечно-сосудистой систем и др.) или побочный эффект воздействия на слюнные железы экзогенных факторов (лучевая и химиотерапия при онкологической патологии, применение лекарственных средств при соматических и психических заболеваниях) [11]. Например, ксеростомия может быть побочным эффектом таких лекарственных средств как М-холиноблокаторы, антигистаминные, антигипертензивные, мочегонные, антидепрессанты, анальгетики, психоседативные, противопаркинсонические [1]. На современном рынке лекарственных средств представлено более 1500 препаратов, способных снижать продукцию слюны. Из них наиболее часто приводят к развитию ксеростомии антихолинэргические, симпатомиметические, антигистаминные, сердечно-сосудистые средства и бензодиазепины. Согласно последним исследованиям, сердечно-сосудистые и антигистаминные препараты, транквилизаторы и антидепрессанты в большей степени угнетают секрецию поднижнечелюстных и подъязычных слюнных желез и в меньшей степени влияют на секрецию околоушных слюнных желез [34, 41].

Могут быть и другие причины развития ксеростомии (состояния стресса или депрессии, курение, использование зубных протезов). Среди множества этиологических факторов выделяют три основные причины. Ксеростомия чаще всего возникает как побочный эффект от приёма лекарств, после лучевой терапии головы и шеи, а также связана с аутоиммунными процессами (синдромом Шегрена). Независимо от конкретной этиологии, основной жалобой пациента при ксеростомии является сухость во рту [47].

В связи с широким кругом эндогенных и экзогенных причин, способных привести к развитию ксеростомии, высокой частотой встречаемости этой патологии, вопрос лечения пациентов данной категории является чрезвычайно актуальным и имеет большое практическое значение не только для стоматологов, но и для врачей других специальностей [9]. Сегодня в клинической стоматологической практике предлагается большое количество лекарственных средств системного и местного действия для коррекции ксеростомии [1, 6]. Их лечебное действие направлено на облегчение симптомов патологии, полное выздоровление достигается очень редко. Однако данные об эффективности и безопасности применяемых средств нередко существенно различаются, а показания к применению не имеют достаточного этиопатогенетического обоснования для клинического использования, не учитывают возрастные и клинические

особенности течения патологии. В связи с этим представляется целесообразным проведение сравнительной фармакодинамической оценки лекарственных средств, облегчающих проявления ксеростомии, и их эффективности при различных клинических формах данной патологии.

Цель исследования – совершенствование лекарственной терапии пациентов с ксеростомией.

Морфофункциональные особенности слюнных желез

Как известно, секреция слюны осуществляется большими слюнными железами (околоушные, подязычная, поднижечелюстная) и малыми (железы слизистой оболочки) (рис. 1). Гистологически крупные слюнные железы состоят из слюнных ацинусов и протоков. Они секретируют два типа жидкости – серозную и слизистую, которые в совокупности и образуют слюну. В среднем у взрослого человека за сутки выделяется от 750 до 2000 мл слюны. Её количество зависит от возраста, пола, эмоционального и физического состояния человека. Кроме того, слюна неравномерно выделяется в течение дня. Например, за 14 часов вне приёма пищи образуется примерно 300-500 мл слюны при скорости слюноотделения 0,25-0,5 мл/мин, а в течение 2 часов во время еды – 200 мл при скорости 1,5-2 мл/мин. Ночью во сне слюна практически не выделяется, а скорость слюноотделения составляет менее 0,05 мл/мин [17].

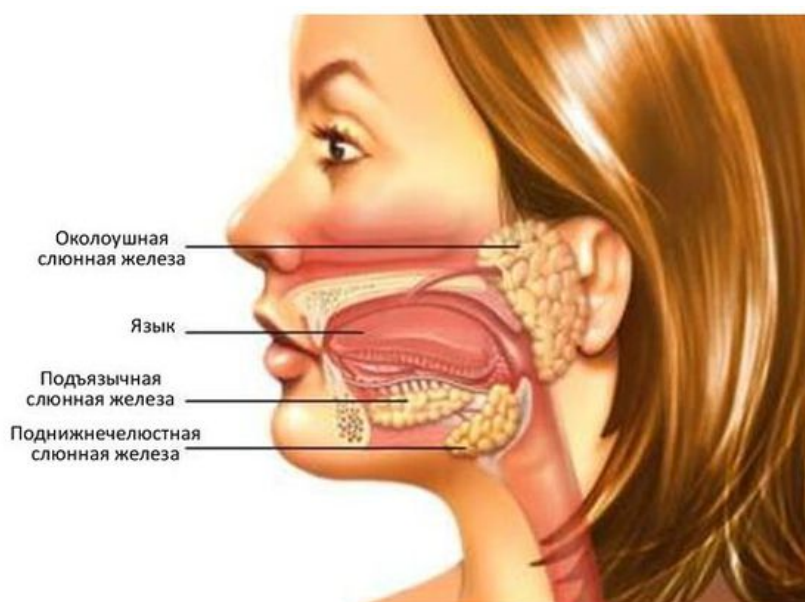


Рис. 1. Локализация больших слюнных желез у человека

В составе слюны содержится 99,0-99,4% воды и только около 1,0% растворимых в ней органических и минеральных веществ [14]. Именно благодаря наличию органических и минеральных компонентов, слюна обладает уникальными биологическими свойствами.

С возрастом в слюнных железах происходят морфофункциональные изменения - физиологическая атрофия слюнных желез. Так, если в 30-летнем возрасте масса околоушной железы составляет около 23 г, то в 60-70 лет она снижается на 20-30%. В железе наблюдается уменьшение объема ацинусов, часть из них замещается липоматозной и фиброзной тканью, кровеносные сосуды обызвествляются, возможны их склероз и гиалиноз. Установлено, что после 60 лет в околоушной слюнной железе 50% концевых отделов замещается жировой тканью, а в субэпителиальной структуре слюнных желез отмечаются диффузные скопления лимфоидной ткани. Подобные процессы протекают как в малых слюнных железах, так и в больших [15]. Это безусловно сказывается на секреции слюны и изменении ее химического состава.

В старческом возрасте имеет место атрофия секреторных отделов слюнных желез, дольки становятся меньших размеров, количество концевых отделов уменьшается, при этом значительно возрастает количество соединительной ткани в дольках [31]. После 60-70 лет отмечается возрастная инволюция малых слюнных желез слизистой оболочки. Часть желез прекращает выделять белковый секрет, но продолжает продуцировать секрет, обогащенный кислыми и нейтральными мукополисахаридами. Между отдельными железами возрастает число

соединительнотканых элементов и жировых клеток. Слизистая оболочка к 70 годам почти наполовину теряет располагающиеся там железистые элементы. В результате слюноотделение уменьшается, а количество соединительной и жировой ткани увеличивается [10, 48].

Возрастные изменения касаются также кровоснабжения и вегетативной иннервации слюнных желез. Имеет место снижение васкуляризации всех участков ротовой полости. Заметно снижается число нервных окончаний в пределах слизистой оболочки, возникает огрубение претерминальных и терминальных отделов нервных окончаний, кустиковидные рецепторы приобретают атипичное строение. Отмечено развитие дегенеративных изменений интрамуральных нервных волокон (истончение аксонов, часть из них разрушается) [31]. Все это отражается не только на секреции слюны, но и приводит к прогрессирующему снижению чувствительности и вкусовых ощущений.

Распространенность ксеростомии у людей старческого возраста (в большей степени у женщин) очень высокая (от 10 до 61%) [1]. Среди исследователей до сих пор дискутируется вопрос, является ли ксеростомия у данной категории пациентов возрастной физиологической нормой или её следует рассматривать как патологический процесс, развитие которого обусловлено многими причинами. В сравнительном исследовании секреции слюны у молодых (20-40 лет) и пожилых (60-80 лет) здоровых людей, было установлено, что уровень слюноотделения из околоушных слюнных желез у них практически одинаков. Этот факт свидетельствует о достаточном секреторном резерве больших слюнных желез, а клинические проявления гипосаливации в основном обусловлены системными заболеваниями, лекарственной терапией и другими причинами [48, 50].

На собственный взгляд, в развитии ксеростомии у людей пожилого и старческого возраста не следует отрицать роль возрастных атрофических изменений в паренхиме слюнных желез, а также возрастных изменений в их микроциркуляции и иннервации [15, 31]. Такие изменения непременно приводят к снижению функциональной активности желез и, как следствие, к снижению секреции слюны. Даже если количество выделенной слюны будет находиться в пределах физиологической нормы, ограниченный секреторный резерв желез не позволит обеспечить достаточную по количеству и качеству секрецию слюны в условиях воздействия на организм различных экзогенных и эндогенных факторов (болезни, лучевая и фармакотерапия и др.). Другими словами, возраст сам по себе не является причиной ксеростомии, но пожилые пациенты чаще принимают лекарственные препараты и страдают сопутствующими заболеваниями, что способствует развитию патологии.

Таким образом, развитие ксеростомии связано с деструктивными и функциональными нарушениями в слюнных железах, вызванных широким кругом заболеваний либо воздействием экзогенных факторов, прежде всего, лекарственной терапии. Однако, возрастные морфофункциональные изменения слюнных желез, безусловно, способствуют формированию гипосаливации и ее прогрессированию. Поэтому у людей пожилого возраста ксеростомия встречается значительно чаще.

Клинические и патогенетические аспекты ксеростомии

В зависимости от клинических проявлений и субъективных ощущений принято выделять объективную (истинную) и субъективную (мнимую, ложную) формы ксеростомии. При объективной форме ксеростомии отмечается клинически значимое уменьшение слюноотделения. При субъективной форме ксеростомии количество выделенной слюны и скорость слюноотделения за определенный промежуток времени остаются в норме, но пациент испытывает ощущения сухости полости рта.

В основе развития истинной ксеростомии лежит нарушение секреторной функции слюнных желез. Истинную ксеростомию в зависимости от состояния слизистой оболочки полости рта подразделяют на 2 типа: 1 тип – сочетание ксеростомии с нормальным состоянием слизистой оболочки, 2 тип – сочетание ксеростомии с повреждением слизистой оболочки. Истинная ксеростомия чаще всего является следствием лучевой и химиотерапии, аутоиммунных заболеваний (синдром Шегрена, саркоидоз), острых инфекций полости рта и глотки, болезней пародонта, муковисцидоза, болезней Микулича и Альцгеймера.

Мнимая или субъективная ксеростомия обычно связана с вегетативным неврозом [12, 35]. Наиболее часто субъективная форма ксеростомии возникает на фоне неврологических заболеваний или нарушении психического здоровья пациента. Субъективную ксеростомию называют мнимой, так как её симптомы длятся недолго, обусловлены стрессом, депрессией или приёмом препаратов, подавляющих аппетит. Основным симптом субъективной ксеростомии – дискомфорт во рту, вызванный гиперчувствительностью рецепторов слизистой

оболочки. Выраженность симптомов ксеростомии в динамике развития процесса меняется от легкого дискомфорта в полости рта до тяжелых проявлений. В зависимости от срока протекания и тяжести клинических симптомов выделяют 3 стадии (степени тяжести) ксеростомии: легкую (начальную), клинически выраженную (среднюю) и тяжелую (позднюю) [1, 2].

При легкой (начальной) стадии ксеростомии сухость во рту проявляется только после продолжительных разговоров, могут быть жалобы на жжение в области рта. Выделение слюны при этом происходит в пределах нормы, но её состав и структура начинают меняться. В слюне повышается содержание пузырьков воздуха из-за чего она становится пенистой и приобретает белый оттенок. Клинически выраженная (средняя) стадия отличается значимым снижением секреции слюны, она становится вязкой. Слабое увлажнение слизистой оболочки вызывает у пациента чувство постоянной сухости во рту, затруднения при разговоре и приеме пищи. Слизистая ротовой полости становится бледно-розовой.

При тяжелой (поздней) стадии ксеростомии наблюдается выраженное угнетение секреторной функции слюнных желез (вплоть до отсутствия слюны). Пациенты ощущают постоянную полную сухость во рту, что вызывает частое желание пить. Речь и приём пищи у них крайне затруднительны и болезненны, губы становятся сухими и покрываются коркой. Во рту наблюдается отек слизистой оболочки, появляются язвы и инфекционные поражения.

Как было отмечено выше, к развитию ксеростомии приводят многие причины. Однако их угнетающее действие на секрецию слюны обычно сводится к трем основным патогенетическим механизмам: прямое угнетающее действие на функцию железистых клеток, нарушение вегетативной регуляции слюнных желез, сосудистые расстройства с нарушением микроциркуляции желез. Возможно преобладание какого-то одного механизма либо сочетание нескольких механизмов одновременно. Эти механизмы определяют форму ксеростомии (истинная или мнимая), клинические проявления и степень тяжести процесса.

Прямое угнетающее действие на функцию слюнных желез приводит к развитию истинной ксеростомии с выраженными клиническими проявлениями. Такое действие на железы оказывают продукты свободно радикального окисления (СРО) и перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые в больших количествах образуются при облучении, химиотерапии опухолей, аутоиммунных заболеваниях, применении ряда лекарственных средств. Свободно радикальные соединения приводят к развитию окислительного стресса [28], вызывают дегенеративные изменения в структуре желез, нарушают функцию внутриклеточных структур, прежде всего митохондрий [22, 23, 29], в результате чего нарушается энергетическое обеспечение секретирующих клеток и продукция слюны.

При нарушении вегетативной регуляции слюнных желез в начальный период может регистрироваться мнимая гипосаливация, в дальнейшем проявления патологии усиливаются, снижается секреция слюны и ксеростомия приобретает объективную форму. Функция больших и малых слюнных желез регулируется центральной нервной системой (ЦНС). Аfferентные стимулы, поступающие в ЦНС (ядра в продолговатом мозге) от зрительных, обонятельных или вкусовых рецепторов, генерируют эfferентную реакцию и по рефлекторной дуге приводят к высвобождению парасимпатическими терминалями вегетативной нервной системы специального нейромедиатора (ацетилхолина), который воздействует на мускариновые рецепторы слюнных желез (на M_1 и M_3) и стимулирует слюноотделение. Многие лекарственные средства, особенно холинолитики, нарушают эту регуляцию. При нарушении нейрорецепторных связей между слюнными железами и ЦНС возникает гипосаливация [42]. Человек обычно начинает ощущать сухость во рту, когда скорость слюноотделения уменьшается примерно наполовину.

Вызывающие ксеростомию лекарственные препараты могут воздействовать как на ЦНС, так и на периферическую иннервацию в области нейрожелезистых синапсов. Секреторные клетки слюнных желез получают нервное обеспечение от мускариновых M_1 и M_3 рецепторов, альфа1- и бета1-адренергических рецепторов, а также специфических пептидергических рецепторов, которые запускают секрецию слюны. Медикаментозная ксеростомия возникает, когда лекарственные средства подавляют выработку ацетилхолина непосредственно в ЦНС или блокируют мускариновые/адренергические/пептидергические рецепторы слюнных желез [51].

Сосудистые расстройства с нарушением микроциркуляции слюнных желез наблюдаются при сердечно-сосудистых заболеваниях и при применении ряда лекарственных средств. Нарушают кровоснабжение желез атеросклеротические изменения в сосудах, которые формируют состояния ишемии и гипоксии, что снижает трофические процессы и ведет к угнетению секреторной функции. Такие нарушения обычно приводят к развитию истинной ксеростомии, степень тяжести (стадия) которой напрямую зависит от выраженности сосудистых нарушений и продолжительности процесса.

Обоснование выбора лекарственных средств для лечения ксеростомии

Главной целью фармакотерапии пациентов с ксеростомией является устранение или минимизация проявлений основного симптома – сухости во рту. Достижение цели возможно путем воздействия на причины развития патологии и механизмы патогенеза (этиопатогенетическая терапия). Но такой подход не всегда дает должный терапевтический эффект, что может быть связано с выраженными органическими нарушениями в структуре слюнных желез. В таких случаях назначают симптоматическую (заместительную) терапию. Поэтому средства фармакотерапии ксеростомии у разных людей часто существенно различаются. Своевременное назначение адекватной фармакотерапии позволяет прекратить или замедлить прогрессирование патологии, значительно улучшить состояние пациента и повысить качество его жизни.

Как известно, самыми эффективными видами фармакотерапии являются этиотропная и патогенетическая. Поэтому большинство специалистов справедливо считают, что в лечении больных с ксеростомией следует стремиться к этиопатогенетической терапии. Однако такая фармакотерапия (особенно этиотропная) именно ксеростомии не всегда возможна. Если исходить из того факта, что ксеростомия не является самостоятельной нозологией, а сопутствует другим заболеваниям или является осложнением от воздействия внешних факторов, то этиотропная терапия сводится к лечению основного заболевания или устранению вызвавших ее факторов, что далеко не всегда выполнимо. Если ксеростомия вызвана медикаментозными средствами, следует пересмотреть фармакотерапию и, по возможности, использовать препараты с меньшим угнетающим действием на секрецию слюны.

Патогенетическая фармакотерапия некоторых форм ксеростомии в ряде случаев возможна. Например, можно рассматривать как патогенетическую терапию применение глюкокортикоидов при ксеростомии, индуцированной аутоиммунными процессами, применение нестероидных противовоспалительных средств при воспалении слюнных желез, применение парасимпатомиметиков при нарушении вегетативной регуляции слюнных желез. Если с помощью этих средств удастся купировать морфофункциональные нарушения в слюнных железах, их секреторная функция быстро восстанавливается. Но в большинстве случаев механизмы развития ксеростомии неизвестны либо многообразны, а дегенеративные изменения в структуре слюнных желез настолько выражены, что сугубо патогенетический подход к фармакотерапии малоэффективен.

В реальной клинической практике в лечении ксеростомии сегодня чаще всего используют симптоматическую фармакотерапию [9, 46, 47]. Средства симптоматической фармакотерапии представлены двумя основными группами препаратов: стимуляторы секреции слюнных желез и заменители слюны (табл. 1).

Таблица 1. Классификация средств для фармакотерапии ксеростомии

Стимуляторы секреции слюны		Заменители слюны	Другие средства (вспомогательные)
Системного действия	Рефлекторного и местного действия		
<i>Парасимпатомиметики</i> Пилокарпин Ацеклидин Цевимелин Анетол тритионат Бетанехола хлорид Цисаприд Галантамин Физостигмин Прозерин	Горечи (настойка полыни и др.) Эфирные масла Органические кислоты	Комбинированные препараты, компонентный состав которых подобен эндогенной слюне («Гипосаликс», «Ксеростом», «Biotene», «Oral Balance» и др.)	<i>Антиоксиданты и антигипоксанты</i> Мексидол Гипоксен <i>Анестетики</i> Бензокаин Лидокаин <i>Противогрибковые</i> Нистатин Клотримазол <i>Противовоспалительные</i> Диметилсульфоксид <i>Муколитики</i> Бромгексин
<i>Прямое влияние на слюнные железы</i> Йодид калия			

Стимуляторы слюноотделения по действию на секреторную функцию слюнных желез подразделяют на системного (прямого), рефлекторного и местного действия. Стимуляторы секреции имеют существенное преимущество перед заместительной терапией, так как

обеспечивают секрецию естественной слюны со всеми присущими ей положительными качествами. Применение стимуляторов слюноотделения в большей степени показано при лечении лекарственно обусловленной ксеростомии, когда ткань слюнных желез не повреждена в отличие от ксеростомии другой этиологии (синдром Шегрена, лучевая терапия).

Стимуляторы слюноотделения системного действия

Большой интерес среди исследователей проявляется к системным фармакологическим стимуляторам функции слюнных желез. С этой целью изучен ряд препаратов нейромедиаторного, ферментного и метаболического механизмов действия. Наибольший практический интерес вызвали стимуляторы слюноотделения системного действия, которые повышают тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (парасимпатомиметики), такие как М-холиномиметики (пилокарпин, ацеклидин), стимуляторы высвобождения ацетилхолина из пресинаптических нервных окончаний (бетанехол, цисаприд), антихолинэстеразные препараты (галантамин, прозерин) [9, 37]. Эти препараты имитируют эффекты парасимпатической нервной системы, которая регулирует различные функции организма, в том числе секрецию желез внешней секреции (включая слюноотделение) и тонус гладкой мускулатуры. Парасимпатомиметические препараты стимулируют секрецию слюнных желез, активируя М-рецепторы парасимпатической нервной системы.

Самым эффективным системным секретостимулятором среди изученных к настоящему времени препаратов оказался пилокарпин. Это рецептурный препарат, относится к неселективным М-холиномиметикам (воздействует на все типы М-холинорецепторов), введен в клиническую практику более ста лет назад. Пилокарпин является стимулятором всех желез внешней секреции. При его применении усиливается секреция не только слюны, но и желез ЖКТ, слизи в бронхах, слезотечение и потоотделение. Показано, что 1% раствор пилокарпина гидрохлорида увеличивает слюноотделение у здоровых добровольцев и эффективен у больных с гипофункцией слюнных желез, но только при сохранении достаточного объема функционирующей железистой ткани. Назначение 9 мг пилокарпина трижды в день было эффективным в течение 6-месячного испытания у пациентов с гипофункцией слюнных желез, вызванной облучением, и у больных с синдромом Шегрена [36, 39].

Однако сегодня пилокарпин редко применяется для лечения больных ксеростомией. Есть определенные ограничения в полезности его применения при гипофункции слюнных желез. Как уже отмечалось выше, препарат будет эффективен только в том случае, если осталось достаточное количество функционально активной ткани слюнных желез. Недостаточное ее количество имеет место после лучевой терапии области головы и шеи, на поздних стадиях синдрома Шегрена. К тому же при приеме пилокарпина возможны потенциально опасные побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем, а также опасные межлекарственные взаимодействия, что ограничивает его клиническое применение [1]. Возможно, разработка специальных пролонгированных лекарственных форм пилокарпина для лечения ксеростомии позволит снизить вероятность развития побочных фармакодинамических эффектов препарата.

Препарат цевимелин также является рецептурным М-холиномиметиком, похож по действию на пилокарпин с аналогичными показаниями и противопоказаниями, но считается более селективным. Цевимелин, в отличие от пилокарпина, действует более избирательно на М₁ и М₃-холинорецепторы, которые регулируют секрецию слюны. На М₂ и М₄-холинорецепторы в сердце и легких воздействует слабо, поэтому меньше нарушает функции этих систем [13]. Доказана эффективность препарата при ксеростомии, возможные побочные действия: тошнота, диарея, повышенное потоотделение, насморк, кашель, нарушение зрения и сна. Пилокарпин и цевимелин одобрены FDA США для лечения ксеростомии [49].

Для лечения пациентов с гипофункцией слюнных желез, вызванной психотропными препаратами, облучением, синдромом Шегрена, старческой гипофункцией, в некоторых странах (Франция, Германия, Китай) рекомендуется анетол тритионат [1]. Препарат является стимулятором секреции желчи, но показал эффективность и при ксеростомии. Предполагается, что анетол тритионат (АТТ) вызывает увеличение секреции слюны за счет повышения количества мускариновых рецепторов на ацинарных клетках слюнных желез. Считается эффективным комбинированное применение АТТ и пилокарпина, которые действуют синергично: АТТ увеличивает количество рецепторов на поверхности ацинарных клеток, а пилокарпин стимулирует их. Кроме того, введение АТТ может усиливать высвобождение субстанции Р и пептида, связанного с геном альфа-кальцитонина. Увеличение количества этих белков может модулировать физиологические функции в различных системах организма, в том числе в желудочно-кишечном тракте и слюнной системе.

Парасимпатомиметическим препаратом является бетанехол, который повышает высвобождение ацетилхолина из пресинаптических нервных окончаний, что стимулирует продукцию слюны. Однако неселективное действие препарата приводит к повышению активности парасимпатической системы в различных тканях и проявляется развитием многих нежелательных эффектов [13]. В некоторых работах для увеличения слюноотделения использовали стимулятор пресинаптического выброса ацетилхолина цисаприд и блокатор H_2 -гистаминовых рецепторов низатидин [32]. Однако эффективность применения данных препаратов при ксеростомии оказалась сомнительной.

К неселективным активаторам парасимпатической нервной системы относятся препараты ферментного механизма действия – ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Блокируя АХЭ, препараты препятствуют разрушению эндогенного ацетилхолина, тем самым усиливая и пролонгируя его действие. Системное применение обратимых ингибиторов АХЭ (галантамин, физостигмин, прозерин) повышало секрецию слюны, но было сопряжено с развитием большого количества других эффектов (повышение тонуса гладких и скелетных мышц, нарушение функции ЖКТ, нарушение зрения и др.). Для уменьшения побочных эффектов возможно их местное применение. Так, гель, содержащий 1,8 мг физостигмина, увеличивал выработку слюны и облегчал состояние пациентов в течение примерно 2 часов [43].

Стимулировать секрецию слюны можно путем прямого раздражающего воздействия на слюнные железы. При наличии достаточного количества функционально активных секреторных клеток слюнных желез такой подход активирует метаболические процессы в них и позволяет увеличить слюноотделение. Прямое раздражающее действие на слюнные железы оказывает йодид калия. С этой целью препарат лучше применять в виде электрофореза на область больших слюнных желез [5]. Ион йода раздражает секреторные клетки желез, что приводит к повышению слюноотделения. При этом возможно увеличение слюнных желез в размерах, жжение в ротоглотке, нарушение вкуса и другие нежелательные действия. Не следует применять йодид калия для лечения ксеростомии при нарушении функции щитовидной железы.

Стимуляторы слюноотделения рефлекторного и местного действия

Рефлекторное стимулирование функции слюнных желез реализуется через чувствительные рецепторы (вкусовые, обонятельные, зрительные). Более значимую роль играют вкусовые рецепторы. Их раздражение на слизистых оболочках полости рта и языка рефлекторно стимулирует секрецию желудочного сока и слюноотделение [5]. Следует отметить, что раздражение вкусовых рецепторов приводит к рефлекторному повышению секреции слюны большими слюнными железами. При этом на малые слюнные железы слизистых оболочек ротовой полости раздражающие средства оказывают прямое стимулирующее влияние. Такое действие оказывают средства, содержащие горькие гликозиды (горечи, например, настойка полыни, золототысячника и др.), эфирные масла, содержащиеся в укропе, семенах горчицы, луке, чесноке и др., а также органические кислоты фруктов (лимоны, яблоки). Поскольку слюнные железы быстро реагируют на различные раздражения повышением саливации, с целью местного стимулирования секреции слюны предлагаются жевательные резинки с мятой, кислые леденцы и пастилки для рассасывания во рту. Они наиболее показаны к применению при мнимой ксеростомии. Лекарственные формы для рассасывания (Biotene, ACT Lozenges, Salivix) стимулируют жевание и глотание, что дает временное облегчение. Однако эффект от таких средств быстропроходящий, а их применение должно быть частым.

Клинические исследования показали, что несмотря на широкую доступность и хорошую переносимость средств, стимулирующих слюноотделение через вкусовые рецепторы (местного и рефлекторного действия), их эффективность при ксеростомии невысокая. Вероятно, это связано с тем, что эффективность стимуляторов вкусовых рецепторов напрямую зависит от функциональной активности слюнных желез и сохраненной рефлекторной активности. У людей пожилого и старческого возраста эти физиологические функции снижаются [31].

Заместительная фармакотерапия при ксеростомии

Для борьбы с основным симптомом ксеростомии – сухостью во рту, сегодня широко используют заместительную терапию. В качестве заместительной терапии для пациентов с ксеростомией предлагается широкий ассортимент лекарственных форм для местного применения (спреи, ополаскиватели, аэрозоли, гели), компонентный состав которых увлажняет слизистую оболочку подобно эндогенной слюне. Такие средства называют заменителями слюны или «искусственной слюной». При отсутствии естественной саливации их применение позволяет обеспечить физиологические функции в полости рта, защитить ткани ротовой полости от раздражения и воздействия микроорганизмов, что существенно улучшает субъективные ощущения пациентов.

Эффективность слюнозаменителей обычно оценивают по таким критериям: вязкость, смазывающая способность, противомикробная активность, влияние на эмаль и дентин [16]. Во многих клинических исследованиях показано, что заменители слюны весьма полезны в устранении сухости во рту при различных формах ксеростомии [3]. Однако приводятся сведения и о их недостатках. Большинство заменителей слюны более вязкие, чем естественная слюна, что вызывает ощущение дискомфорта и не всегда хорошо переносится больными. К тому же необходимость частого использования (постоянно в течение дня), неприятный вкус и высокая стоимость делают их неудобными в применении и дорогими [7].

Тем не менее, применение заменителей слюны рассматривается как основной вариант симптоматического лечения ксеростомии. Они не стимулируют слюнные железы, а временно увлажняют слизистую и облегчают симптомы. Фармацевтическая промышленность выпускает широкий ассортимент заменителей слюны в разных лекарственных формах под торговыми названиями. *Спреи* являются наиболее удобной формой для частого использования в течение дня («Гипосаликс», Biotene Oralbalance, Xerostom, Hyalugel и др.). Они содержат увлажнители (глицерин, сорбитол), ферменты (лактоферрин, лизоцим), электролиты, гиалуроновую кислоту для вязкости и удержания влаги. *Ополаскиватели* (для полоскания рта) тоже удобны для применения несколько раз в день («Ксеростом» ополаскиватель, Biotene Mouthwash, Xerostom Solution). *Гели* менее удобны в применении, но обеспечивают более длительное увлажнение, часто используются на ночь («Гипосаликс гель», Biotene Dry Mouth gel, GC Dry Mouth gel, Xerostom gel). Гели могут содержать масла (льняное, оливковое), гиалуроновую кислоту, алоэ вера. Так для лечения пациентов с ксеростомией предложен увлажняющий гель на основе алоэ вера (Veramin), который содержит мукополисахариды, аминокислоты, способствующие увлажнению слизистой оболочки полости рта, и эфирное масло мяты перечной [33].

В настоящее время в качестве заменителей слюны часто применяют увлажняющие спреи для полости рта, в состав которых входят минеральные соли и компоненты, аналогичные тем, которые содержатся в ротовой жидкости. В состав большинства спреев входят ксилит, хлорид калия, хлорид натрия, хлорид кальция, хлорид магния, дигидрофосфат калия и другие вспомогательные вещества [36]. Ксилит обладает цитотоксическим действием в отношении патогенных микроорганизмов полости рта, повышает pH ротовой жидкости, стабилизирует ионизированный кальций и белковые структуры слюны, т.е. нормализует жидкостный гомеостаз полости рта, нарушенный при ксеростомии [2].

Хорошие результаты были получены при использовании заместителей слюны, в состав которых входят вещества природного происхождения (муцин, лизоцим, лактоферрин, гиалуроновая кислота, пероксидаза), что обеспечивает их высокую биосовместимость. В качестве основы они содержат реологические модификаторы (ксантановая и гуаровая камедь, карбоксиметилцеллюлоза, глицерин), а также электролиты, консерванты и подсластители [44, 45]. Результаты исследований показали, что у пациентов с ксеростомией после лучевой терапии препараты искусственной слюны значительно уменьшали симптомы сухости рта, ощущение дискомфорта в полости рта, предупреждали необходимость частого приема воды. Однако они не обеспечивали долговременный эффект [40].

Производимые сегодня препараты «искусственной слюны» условно можно разделить на 3 группы: на основе муцина (Saliva Orthana, Saliveze), на основе карбоксиметилцеллюлозы (Бенсиллол, Glandosane), на основе лактопероксидазы и ксилитола (BioXtra, Biotene, Xerostom) [5]. В зарубежной практике для симптоматической (заместительной) терапии пациентов с различными патогенетическими формами ксеростомии часто применяют такие препараты как «Saliva Orthana» (Nycomed, Нидерланды), «Biotene» и «Oral Balance» (Laclede, США), «BioXtra» (Bio-X Healthcare, Бельгия), «Saliva Natura» (Чехия), «Xerostom» (Curaprox, Швейцария), «Dry Mouth Gel» (GS, Япония) и др. Однако эти препараты не всегда представлены на российском стоматологическом рынке [38].

Другие (вспомогательные) средства в лечении ксеростомии

Довольно часто при ксеростомии пациентам назначают средства из других фармакотерапевтических групп с целью воздействия на провоцирующие факторы (окислительный стресс, нарушение микроциркуляции, воспаление слюнных желез и др.), а также для защиты слизистой и профилактики осложнений. Эти вспомогательные средства подбираются индивидуально для каждого пациента с учетом его возраста, этиопатогенеза и клинических проявлений ксеростомии, наличия сопутствующей патологии и включаются в комплексную фармакотерапию.

Из вспомогательных средств возможно назначение препаратов с антиоксидантным и антигипоксантным действием [20, 21]. Их использование особенно показано при ксеростомии, обусловленной лучевым поражением, химиотерапией, аутоиммунными процессами. При этих состояниях образуется большое количество свободных радикалов, поражаются клеточные мембраны, нарушается секреторная функция желез. Антиоксиданты-антигипоксанты способствуют метаболической адаптации организма к подобным состояниям [24]. Показано, что включение антиоксиданта-антигипоксанта мексидола (этилметилгидроксипиридина сукцинат) в комплексное лечение ксеростомии повышало эффективность фармакотерапии [5, 6]. Из других препаратов подобного действия возможно применение гипоксена (полидигидроксифенилентиосульфат натрия), который обладает выраженной антиоксидантной и антигипоксантной активностью. Его применение в эксперименте оказывало противовоспалительное действие и повышало эффективность нестероидных противовоспалительных средств [18, 19].

Для улучшения микроциркуляции в железах и слизистой оболочке можно рекомендовать применение препарата семакс (АКТГ₄₋₁₀), который улучшает трофические процессы, стимулирует адаптационные механизмы [26, 27]. Препарат можно рекомендовать при гипосаливации, развившейся после стоматологического протезирования [25, 30].

Для профилактики инфицирования слизистой оболочки в условиях гипосаливации местно назначают антисептические средства (по показаниям). При развитии кандидоза назначают противогрибковые препараты (нистатин, клотримазол, флуконазол местно или системно). На воспалённые слюнные железы накладывают компресс с 30%-м раствором диметилсульфоксида. Он диффундирует через кожу, угнетает воспалительную реакцию и улучшает микроциркуляцию в железах. При выраженной болезненности слизистой назначают анестезирующие средства (лидокаин, бензокаин) [6]. Анестетики добавляют в состав гелей, ополаскивателей, аэрозолей для местного применения.

Для снижения вязкости слюны пытались применять муколитическое средство бромгексин, который лизирует мукопротеины и кислые мукополисахариды, стимулирует секрецию желез. Однако клиническое использование препарата при дисфункции слюнных желез не дало положительных результатов [8].

Заключение

Фармакотерапия ксеростомии по-прежнему остается актуальной проблемой, с которой нередко сталкиваются врачи различных специальностей. Это обусловлено, прежде всего, тем, что развитие данной патологии может быть индуцировано широким кругом различных факторов, от которых зависят выраженность клинических проявлений ксеростомии, самочувствие пациента и выбор средств фармакотерапии. В настоящее время в лечении ксеростомии в основном используют симптоматические средства, которые далеко не всегда позволяют достичь ожидаемых результатов.

Рациональный подход к выбору средств для фармакотерапии пациентов с ксеростомией должен обязательно учитывать индивидуальные этиопатогенетические и клинические аспекты данной патологии, а также возрастные физиологические изменения функции слюнных желез. Лечение ксеростомии должно быть комплексным. И начинать его следует с устранения причин (если это возможно), способствующих развитию ксеростомии (лечение сопутствующих заболеваний, отмена препаратов, угнетающих секрецию и др.).

Пациентам, у которых сохранена функциональная активность слюнных желез, можно назначать стимуляторы секреции с целью повышения выработки слюны. Наиболее эффективны стимуляторы секреции системного действия (парасимпатомиметики), однако их применение сопряжено с развитием ряда нежелательных эффектов. Хорошо переносятся стимуляторы секреции рефлекторного и местного действия, но они требуют частого применения и малоэффективны. Применение стимуляторов секреции будет малоэффективным при ксеростомии, связанной с гибелью ацинарной ткани слюнных желез. Это часто происходит у пациентов с синдромом Шегрена, саркоидозом, при лучевой или химиотерапии больных со злокачественными опухолями, расположенными в челюстно-лицевой области. В таких случаях для лечения ксеростомии предпочитают использовать симптоматические средства (заместительная терапия). Для заместительной терапии у данной категории пациентов используются комбинированные лекарственные средства (заменители слюны), компонентный состав которых близок к эндогенной слюне. Они устраняют на время чувство сухости полости рта, обладают протективными

свойствами, защищают слизистую оболочку полости рта и зубы от неблагоприятного воздействия микрофлоры.

Таким образом, современный подход к выбору средств фармакотерапии ксеростомии должен включать алгоритм следующих действий:

1. Приоритетным является устранение причины (если возможно) или минимизация ее негативного действия на функцию слюнных желез. Если ксеростомия вызвана лекарственными средствами, пересмотреть и оптимизировать лекарственную терапию;
2. Оценить целесообразность и возможность назначения стимуляторов выработки собственной слюны системного (пилокарпин, цевимелин и др.), рефлекторного (горечи) или местного (органические кислоты, эфирные масла) действия, учитывая противопоказания и вероятные побочные действия препаратов;
3. Подобрать оптимальные средства заместительной терапии (препараты «искусственной слюны»);
4. При необходимости назначить другие (вспомогательные) средства с целью профилактики и лечения осложнений ксеростомии (анестетики, антисептики, противовоспалительные, противогрибковые и др.), а также средства, нормализующие микроциркуляцию и окислительный баланс (антиоксиданты, антигипоксанты).

Литература (references)

1. Аракелян М.Г. Сравнительная оценка средств, облегчающих проявления ксеростомии: автореф. дисс. канд. мед. наук. – М., 2017. – 24 с. [Arakelyan M.G. *Sravnitel'naya ocenka sredstv, oblegchayushchih proyavleniya kserostomii* (avtoref. diss. kand. med. nauk). Comparative Evaluation of Agents that Alleviate the Symptoms of Xerostomia (Abstract of Candidate's Thesis). – Moscow, 2017. – 24 p. (in Russian)]
2. Аракелян М.Г., Тамбовцева Н.В., Арзуканян А.В. Основные причины и клинические проявления ксеростомии // Российский стоматологический журнал. – 2016. – Т.20, №2. – С. 74-78. [Arakelyan M.G., Tambovtseva N.V., Arzukanyan A.V. *Rossiiskij stomatologicheskij zhurnal*. Russian Dental Journal. – V.20. – N2. – P. 74-78. (in Russian)]
3. Афанасьев В.В., Титова О.Н., Ордашев Х.А., Угурчиев Ю.С. Опыт лечения ксеростомии с использованием спрея Гипосаликс // Современная онкология. – 2013. – Т.15, №2. – С. 62-64. [Afanasyev V.V., Titova O.N., Ordashev Kh.A., Ugurchiev Yu.S. *Sovremennaya onkologiya*. Modern Oncology. – 2013. – V.15, N2. – P. 62-64. (in Russian)]
4. Васильев В.И., Лихванцева В.Г., Сафонова Т.Н. Синдром Шегрена: руководство для врачей. – М., 2013. – 600 с. [Vasilyev V.I., Likhvantseva V.G., Safonova T.N. *Sindrom Shegrena: rukovodstvo dlya vrachej*. Sjögren's Syndrome: A Guide for Physicians. – Moscow, 2013. – 600 p. (in Russian)]
5. Бейсгейм Л.Д., Гаврикова Л.М., Гоменюк Т.Н. и др. Современные аспекты профилактики заболеваний слизистой оболочки полости рта у пациентов с ксеростомией // Лекарственный вестник. – 2013. – Т.7, №2. – С. 32-37. [Weisheim L.D., Gavrikova L.M., Gomenyuk T.N., et al. *Lekarstvennyj vestnik*. Medicinal Bulletin. – 2013. – V.7, N2. – P. 32-37. (in Russian)]
6. Винокуров Н.С. Совершенствование методов диагностики и лечения различных форм ксеростомии. Дисс. канд. мед. наук. – М., 2022. – 112 с. [Vinokurov N.S. *Sovershenstvovanie metodov diagnostiki i lecheniya razlichnyx form kserostomii*. (kand. dis.). Improvement of Methods for the Diagnosis and Treatment of Various Forms of Xerostomia. (Candidate Thesis). – Moscow, 2022. – 112 p. (in Russian)]
7. Гилева О.С., Либик Т.В., Халилаева Е.В. и др. Стоматологическое здоровье в критериях качества жизни // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – №3. – С. 6-11. [Gileva O.S., Libik T.V., Khalilaeva E.V., et al. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. Medical Bulletin of Bashkortostan. – 2011. – N3. – P. 6-11. (in Russian)]
8. Гилева О.С., Халилаева Е.В., Либик Т.В. и др. Многоступенчатая валидация международного опросника качества жизни «Профиль влияния стоматологического здоровья» OHIP-49-RU // Уральский медицинский журнал. – 2009. – №8. – С.104-109. [Gileva O.S., Khalilaeva E.V., Libik T.V., et al. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. Ural Medical Journal. – 2009. – N8. – P. 104-109. (in Russian)]
9. Григорьев С.С., Кудинов П.Н., Бурлак А.В. Синдром сухого рта (обзор литературы) // Уральский медицинский журнал. – 2019. – №12. – С. 18-25. DOI: 10.25694/URMJ.2019.12.07. [Grigoriev S.S., Kudinov P.N., Burlak A.V. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. Ural Medical Journal. – 2019. – N12. – P. 18-25. (in Russian)]

10. Денисов А.Б. Слюнные железы. Слюна. – М.: Издательство РАМН. – 2003. – 132 с. [Denisov A.B. *Slyunny'e zhelezy. Slyuna*. Salivary Glands. Saliva. – Moscow: Publishing House of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2003. – 132 p. (in Russian)]
11. Израйлов А.М., Антонова И.Н. Современные подходы к диагностике ксеростомии // Пародонтология. – 2023. – Т.28, №3. – С. 235-246. DOI: 10.33925/1683-3759-2023-797. [Izrailov A.M., Antonova I.N. *Parodontologiya*. Periodontology. – 2023. – V.28, N3. – P. 235-246. (in Russian)]
12. Комарова К.В., Раткина Н.Н. Распространенность ксеростомии среди пациентов амбулаторного стоматологического приема // Медицинские науки. – 2014. – №2. – С. 82-84. [Komarova K.V., Ratkina N.N. *Medicinskie nauki*. Medical Sciences. – 2014. – N2. – P. 82-84. (in Russian)]
13. Лебедев М.В. Ксеростомия (синдром сухого рта) // Вестник Пензенского государственного университета. – 2018. – Т.23, №2. – С. 19-22. [Lebedev M.V. *Vestnik Penzenskogo gosudarstvennogo universiteta*. Bulletin of Penza State University. – 2018. – V.23, N2. – P. 19-22. (in Russian)]
14. Макеева И.М., Дорошина В.Ю., Аракелян М.Г. Ксеростомия и средства, облегчающие ее проявления // Стоматология. – 2013. – №5. – С. 12-13. [Makeeva I.M., Doroshina V.Yu. Arakelyan M.G. *Stomatologiya*. Dentistry. – 2013. – N5. – P. 12-13. (in Russian)]
15. Мамаджонова Ш.Г., Гальчинская П.С., Богданова С.Э. и др. Возрастные особенности слюнных желез человека // Международный журнал экспериментального образования. – 2016. – №5-3. – С. 388–389. [Mamadjonova Sh.G., Galchinskaya P.S., Bogdanova S.E., et al. *Mezhdunarodny'j zhurnal e'ksperimental'nogo obrazovaniya*. International Journal of Experimental Education. – 2016. – N5-3. – P. 388–389. (in Russian)]
16. Морозова С.В., Мейтель И.Ю. Ксеростомия. Причины и методы коррекции // Медицинский совет. – 2016. – №18. – С. 124-127. [Morozova S.V., Meitel I.Yu. *Medicinskij sovet*. Medical Council. – 2016. – N18. – P. 124-127. (in Russian)]
17. Морозова С.В., Павлюшина Е.М. Взаимосвязь состояния лимфоидно-глоточного кольца и синдрома ксеростомии // Consilium Medicum. – 2021. – №9. – С. 410-420. [Morozova S.V., Pavlyushina E.M. *Consilium Medicum*. Consilium Medicum. – 2021. – N9. – P. 410-420. (in Russian)]
18. Новиков В.Е., Илюхин С.А. Влияние гипоксена на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т.76, №4. – С. 32-35. [Novikov V.E., Ilyuhin S.A. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2013. – V.76, N4. – P. 32-35. (in Russian)]
19. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10. – №4. – С. 63-66. [Novikov V.E., Ilyuhin S.A., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2012. – V.10, N4 – P. 63-66. (in Russian)]
20. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Фармакология гипоксии. – Смоленск: СГМА, 2007. – 130 с. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Farmakologiya gipoksii*. Pharmacology of Hypoxia. – Smolensk: SGMA, 2007. – 130 p. (in Russian)]
21. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Перспективы применения индукторов фактора адаптации к гипоксии в терапии ишемических заболеваний // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2014. – Т.51, №5. – С.132-138. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoi nauki*. Bulletin of the Ural medical academic science. – 2014. – V.51, N5. – P. 132-138. (in Russian)]
22. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота в механизмах клеточной адаптации и её фармакологическая регуляция // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т.15, №1. – С. 14-22. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2016. – V.15, N1. – P. 14-22. (in Russian)]
23. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота и ее роль в механизмах адаптации клетки к гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т.14, №2. – С. 38-46. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2016. – V.14, N2. – P. 38-46. (in Russian)]
24. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Преко кондиционирование как способ метаболической адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №1. – С. 69-79. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2018. – V.17, N1. – P. 69-79. (in Russian)]
25. Пожилова Е.В., Евсеева О.А., Новиков В.Е., Евсеев А.В. Факторы адаптации к зубным протезам и возможности их фармакологической регуляции // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т.15, №3. – С. 101-108. [Pozhilova E.V., Evseeva O.A., Novikov V.E., Evseev A.V.]

- Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2016. – V.15, N3. – P. 101-108. (in Russian)]
26. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Фармакодинамика и клиническое применение нейрпептида АКТГ₄₋₁₀ // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19. – №3. – С. 76-86. [Pozhilova E.V., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N3. – P. 76-86. (in Russian)]
27. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Аболмасов Н.Н., Деревцова С.Н. Нейрпептид АКТГ₄₋₁₀ ускоряет адаптацию пациентов к стоматологическим протезам // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21. – №1. – С. 17-25. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Abolmasov N.N., Derevtsova S.N. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2022. – V.21, N1. – P. 17-25. (in Russian)]
28. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14. – №2. – С. 13-22. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2015. – V.14, N2. – P. 13-22. (in Russian)]
29. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал и его фармакологические модуляторы // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т.14, №1. – С. 29-36. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2016. – V.14, N1. – P. 29-36. (in Russian)]
30. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Ураков А.Л. Возможности фармакологической регуляции процессов адаптации к стоматологическим конструкциям // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т.15, №2. – С. 12-22. DOI: 10.17816/RCF15212-22. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Urakov A.L. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2017. – V.15, N2. – P. 12-22. (in Russian)]
31. Этинген Л.Е. Нормальная морфология человека старческого возраста. – М., 2003. – 256 с. [Etingen L.E. *Normal'naya morfologiya cheloveka starcheskogo vozrasta*. Normal Morphology of the Elderly Human. – Moscow, 2003. – 256 p. (in Russian)]
32. Adachi K., Ono M., Kawamura A., et al. Nizatidine and cisapride enhance salivary secretion in humans // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2002. – V.16, N2. – P. 297-301.
33. Atashi V., Yazdannik A., Ghafari S., Mahjobipoor H. 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 // *Journal of research in pharmacy practice*. – 2018. – V.7, N2. – P. 104-110.
34. Barbe A.G. Medication-Induced Xerostomia and Hyposalivation in the Elderly: Culprits, Complications, and Management // *Drugs & Aging*. – 2018. – V.35, N10. – P. 877-885.
35. Brosky M.E. The Role of Saliva in Oral Health: Strategies for Prevention and Menegment of Xerostomia // *The Journal of Supportive Oncology*. – 2007. – V.5. – P. 215-225.
36. Costa H.J., Neto O.M., Eckley C.A. Is there a relationship between the pH and volume of saliva and esophageal pH-metry results // *Dysphagia*. – 2005. – V.20, N3. – P. 175-181.
37. Desoutter A., Soudain-Pineau M., Munsch F., et al. Xerostomia and medication: a cross-sectional study in long-term geriatric wards // *The Journal of Nutrition, Health and Aging*. – 2012. – V.16. – P. 575-579.
38. Eliasson L., Birkhed D., Carlen A. Feeling of dry mouth in relation to whole and minor gland saliva secretion rate // *Archives of Oral Biology*. – 2009. – V.54. – P. 263-267.
39. Fox P.C., Bowman S.J., Segal B. et al. Oral involvement in primary Sjogren syndrome // *Journal of the American Dental Association*. – 2008. – V.139, N12. – P. 1592-1601.
40. Gil-Montoya J.A., Silvestre F.J., Barrios R., Silvestre-Rangil J. Treatment of xerostomia and hyposalivation in the elderly: A systematic review // *Medicina Oral, Patologia Oral, Cirugia Bucal*. – 2016. – V.21, N3. – P. 355-366.
41. Gurvits G.E., Tan A. Burning mouth syndrome // *World Journal of Gastroenterology*. – 2013. – V.19. – P. 665-672.
42. Hennessy B.J. Xerostomia // Texas A&M University, College of Dentistry. – 2024. <https://www.msmanuals.com/ru/professional>
43. Khosravani N., Birkhed D., Ekström J. The cholinesterase inhibitor physostigmine for the local treatment of dry mouth: a randomized study // *The European Journal of Oral Sciences*. – 2009. – V.117, N3. – P. 209-217.
44. Kim J., Chang J.Y., Kim Y.Y., Kim M.J., Kho H.S. Effects of molecular weight of hyaluronic acid on its viscosity and enzymatic activities of lysozyme and peroxidase // *Archives of Oral Biology*. – 2018. – V.89. – P. 55-64.
45. Mystkowska J., Karalus W., Sidorenko J. et al. Biotribological properties of dentures lubricated with artificial saliva // *Journal of Friction and Wear*. – 2016. – V. 37. – P. 544-551.

46. Saleh J., Figueiredo M.A., Cherubini K., Salum F.G. Salivary hypofunction: an update on aetiology, diagnosis and therapeutics // Archives of Oral Biology. – 2015. – V.60. – P. 242-255.
47. Talha B., Swankar S.A. Xerostomia // The National Center for Biotechnology Information. StatPearls Publishing. – 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545287/>
48. Thomson W.M. Issues in the epidemiological investigation of dry mouth // Gerodontology. – 2005. – V.22, N2. – P. 65-76.
49. Villa A., Connell C.L., Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation // Therapeutics and Clinical Risk Management. – 2015. V.11. – P. 45-51.
50. Wick J.Y. Xerostomia: causes and treatment // The Consultant Pharmacist. – 2007. – V.22. – N12. – P.985-992.
51. Wolff A., Joshi R.K., Ekström J. 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. – 2017. – V.17, N1. – P. 1-28.

Информация об авторах

Позилова Елена Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elena-pozh2008@yandex.ru

Новиков Василий Егорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: farmfpk@smolgmu.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 04.09.2025

Принята к печати 28.11.2025