

ОБЗОРЫ

УДК 615.46:616.21

<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2025-4-124-136>

Многослойные пленки для слизистой ороназофарингеальной области с разным составом действующих и вспомогательных веществ

С. Н. Морозкина¹, Л. З. Блиева², З. Ф. Хараева³, Г. С. Мальцева⁴, Э. К. Азаматова⁵

^{1,2,3} Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова, Нальчик, 360004, Российская Федерация

⁴ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург, 190013, Российская Федерация

⁵ Республиканская детская клиническая больница, Нальчик, 360000, Российская Федерация

¹ Morozkina.Svetlana@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0122-0251>

² mouette@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0005-3007-9412>

³ irafe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0000-0000-000X>

⁴ g.s.maltseva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0670-9566>

⁵ elazamatova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-00034509-0129>

Работа выполнена при поддержке внутреннего гранта ФГБОУ ВО КБГУ им. Х. М. Бербекова (договор № 37).

Реферат. Цель исследования. Проанализировать современные данные литературы, опубликованные за период с 2000 года по 2024 год, посвященные изучению особенностей состава и применения многослойных пленок для ороназофарингеальной области; выявить наиболее значимые аспекты и перспективные направления разработки многослойных пленок, в частности касающиеся состава действующих и вспомогательных веществ; провести сравнительный анализ их характеристик. **Материалы.** Многослойные пленки, могут представлять собой перспективный вариант индивидуальной контролируемой доставки препаратов к определенным слизистым оболочкам или через них. Большую эффективность в составе пленок при создании биоматериалов продемонстрировали хитозан, альгинат, поливинилпирролидон, полидиметилсилоксан, а также нановолокна из поливинилового спирта и хитозана, которые интегрированы с мангиферином. Применение мукозальных пленок с различными комбинациями действующих веществ возможно при инфекциях ЛОР-органов, лечении заболеваний пародонта и слизистой полости рта, перимплантатах. **Выводы.** В результате анализа исследований по разработке многослойных пленок установлено, что такая лекарственная форма востребована для профилактики и терапии разнообразных заболеваний слизистых оболочек ЛОР-органов и полости рта и может служить перспективной разработкой в топической доставке действующих веществ.

Ключевые слова: многослойные пленки, ороназофарингеальная область, хитозан, альгинат, гиалуроновая кислота, мангиферин

Для цитирования: Морозкина С. Н., Блиева Л. З., Хараева З. Ф., Мальцева Г. С., Азаматова Э. К. Многослойные пленки для слизистой ороназофарингеальной области с разным составом действующих и вспомогательных веществ. *Российская оториноларингология. 2025;24(4):124–136*. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2025-4-124-136>

REVIEWS

Multilayer films for mucosa of oropharynx and nasopharynx with different composition of active and excipient substances

S. N. Morozkina¹, L. Z. Blieva², Z. F. Kharaeva³, G. S. Mal'tseva⁴, E. K. Azamatova⁵

^{1,2,3} Berbekov Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, 360004, Russian Federation

⁴ Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, 190013, Russian Federation

⁵ Republican Children's Clinical Hospital, Nalchik, 360000, Russian Federation

¹ Morozkina.Svetlana@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0122-0251>

² mouette@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0005-3007-9412>

³ irafe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0000-0000-000X>

⁴ g.s.maltseva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0670-9566>

⁵ elazamatova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-00034509-0129>

Abstract. Objective. To analyze current literature data published between 2000 and 2024 on the characteristics of multilayer films for the oropharynx and nasopharynx; to identify the most significant aspects and promising areas for the development of multilayer films, in particular those related to the composition of active and auxiliary substances; to conduct a comparative analysis of their characteristics. Multilayer films may represent a promising option for individual controlled delivery of drugs to or through certain mucous membranes. Chitosan, alginate, polyvinylpyrrolidone, polydimethylsiloxane as well as nanofibers made of polyvinyl alcohol and chitosan, which are integrated with mangiferin, have demonstrated great effectiveness in the composition of films in the creation of biomaterials. The use of mucosal films with various combinations of active substances is possible for infections of the ENT organs, treatment of periodontal and oral mucosa diseases, and peri-implantitis. As a result of the analysis of studies on the development of multilayer films, it was found that such a dosage form is in demand for the prevention and treatment of various diseases of the mucous membranes of ENT organs and oral cavity and can serve as a promising development in the topical delivery of active substances.

Keywords: multilayer films, oropharynx and nasopharynx, chitosan, alginate, hyaluronic acid, mangiferin

For citation: Morozkina S. N., Blieva L. Z., Kharaeva Z. F., Mal'tseva G. S., Azamatova E. K. Multilayer films for mucosa of oropharynx and nasopharynx with different composition of active and excipient substances. *Russian Otorhinolaryngology*. 2025;24(4):124-136. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2025-4-124-136>

Список сокращений

ПВС — поливиниловый спирт;
СЗ — степень замещения;
СОПР — слизистая оболочка полости рта;
СП — степень полимеризации;
ХГБ — хлоргексидин биглюконат;
ЭРП — электронный парамагнитный резонанс;
Alg — альгинат;
DPSC — стволовые клетки пульпы зуба человека;

CHA — карбонат гидроксиапатита;
HA — гидроксиапатит;
HPMC — гидроксипропилметилцеллюлоза;
HSV-1- вируса простого герпеса;
MDT — среднее время растворения;
Na-KMЦ — Na-карбоксиметилцеллюлоза;
PDMS — полидиметилсилоксан;
PVP — поливинилпирролидон;
SA — альгинат натрия

Введение

Слизистые оболочки ороназофарингеальной области человека выполняют значимые функции и обладают специфическими структурными характеристиками, имеют высокую способность к самовосстановлению. Разработка препаратов для местного применения, включая противовоспалительные, антимикробные средства, может ускорить процесс выздоровления, улучшить качество жизни пациентов и снизить риск ухудшения состояния здоровья.

Арсенал лекарственных форм, используемых в современной практике ЛОР-врача и стоматоло-

га, достаточно широк. Наряду с хорошо известными и востребованными при лечении различных заболеваний лекарственными формами отдельного внимания заслуживают пленки для слизистых оболочек [1, 2]. Анализ современного состояния исследований в области создания пленок показал востребованность данной лекарственной формы для профилактики и лечения различных патологий и в последнее время приобретает все большее значение как альтернативный путь введения лекарственных средств [1]. Многослойные пленки могут стать перспективной лекарственной формой для удовлетворения требований, связанных

с этим путем доставки действующих лекарственных субстанций. Гибкая конструкция мукозных многослойных пленок является перспективным вариантом индивидуальной контролируемой доставки препаратов к определенным поверхностям в полости рта или через них [2, 3].

Цель исследования

Проанализировать современные данные литературы, опубликованные за период с 2000 по 2024 год, посвященные изучению особенностей многослойных пленок для слизистых полости рта и ЛОР-органов; выявить наиболее значимые аспекты и перспективные направления разработки многослойных пленок, в частности касающиеся состава действующих и вспомогательных веществ; провести сравнительный анализ их характеристик.

Материалы и методы исследования

Обзор основан на анализе литературных источников электронных баз данных PubMed, Scopus, eLibrary. Всего было проанализировано около 100 источников. Отобранные публикации (95 источников) соответствуют тематике и представляют собой результаты исследований ведущих отечественных и зарубежных ученых.

Результаты исследования и их обсуждение

Характеристика двухслойных пленок

Очевидна важность создания двухслойных матриц, которые сочетают противовоспалительное, местноанестезирующее, регенерирующее и противоотечное действие, обеспечивая поэтапное высвобождение действующих веществ в ткани. Наиболее часто встречаются материалы, сочетающие местный анестетик (гидрохлорид лидокаина) и антимикробные компоненты растительного происхождения [4]. Пленка, содержащая два антимикробных компонента (цетилпиридин и флюконазол), активна в отношении таких клинических штаммов, как *Prevotella melaninogenica*, *Streptococcus intermedius*, *Fusobacterium nucleatum*, *Candida albicans*, *Streptococcus spp.*, а также смешанных культур микроорганизмов, полученных у пациентов с заболеваниями пародонта [4]. Наибольшая активность отмечалась в отношении *Candida albicans*, *Streptococcus spp.* В частности, диаметр зоны отсутствия роста для комбинированной пленки, содержащей активные компоненты, варьировался от 18 до 22 мм. Это указывает на высокую антимикробную активность данного препарата. Особенно примечательными оказались результаты, полученные при тестировании смешанной микрофлоры пациентов, что подчеркивает эффективность комбинированного подхода в борьбе с инфекциями. Комбинированная пленка, содержащая цетилпиридиния хлорид и

флюконазол, продемонстрировала синергетическое действие, что может быть объяснено тем, что каждый из компонентов усиливает эффект друг друга, обладая защитными свойствами, способствует образованию барьерной пленки, предотвращая адгезию патогенов к слизистой оболочке [5]. Многочисленные клинические исследования и микробиологические анализы подтверждают высокую эффективность пленок, содержащих хлоргексидин и метронидазол, в лечении воспалительных заболеваний пародонта, особенно у пациентов, проходящих ортодонтологическое лечение [6].

Было проведено исследование антибактериальных свойств пленок с метронидазолом и бацитрацином *in vitro*, а также оценивалась их эффективность в клинической практике для предотвращения воспалительных осложнений после амбулаторных операций. В качестве тестовых микробов использовались такие штаммы, как *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus sanguis*, *Escherichia coli*, *Prevotella intermedia* и *Fusobacterium nucleatum*. Для проверки клинической эффективности пленок с антибактериальными веществами проводился микробиологический анализ динамики микробной обсемененности слизистой оболочки во время терапии [7]. Патогенные микробы *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* и *Prevotella intermedia*, обладающие высокой вирулентностью и способные вызывать инфекционно-воспалительные осложнения после амбулаторных операций, продемонстрировали чувствительность к антибиотикам бацитрацину в комбинации с метронидазолом. Применение пленок на основе бацитрацина и метронидазола способствует уничтожению этих патогенов у пациентов, увеличивает эффективность профилактических мер по предотвращению инфекционно-воспалительных осложнений [8].

Создание двухслойной пленки, содержащей эстрадиол, с использованием 3D-печати с помощью микрошариков под давлением демонстрирует влияние рисунков заполнения на кинетику высвобождения и механические свойства. Изготовленная пленка не только облегчает переход к персонализированной медицине, но также может улучшить биодоступность лекарственных веществ, исключая метаболизм через печень и уменьшая вымывание слюной [9, 10].

Характеристика многослойных пленок

Разработка многослойных слизисто-адгезивных пленок в качестве персонализированных систем доставки лекарств может расширить перспективы их применения. Именно многослойные пленки в значительной степени компенсируют недостатки существующих терапевтических стратегий лечения заболеваний, что указывает на их многообещающее будущее на рынке [11].

Многослойная нановолокнистая пленка, изготовленная путем последовательного электроформования, имеет потенциальное применение для инкапсуляции биологически активного вещества и контролируемого высвобождения действующего вещества [12].

Разработана мукоадгезивная многослойная пленка, включающая новое биосовместимое вещество (солюбилизированная мембрана яичной скорлупы). Биологическое воздействие пленок на пролиферацию клеток и экспрессию генов маркеров воспаления было оценено *in vitro* [13]. Методом литья были приготовлены трехслойные пленки, состоящие из внешнего слоя, включающего диглюконат хлоргексидина в качестве модельного препарата, поддерживающего слоя и мукоадгезивного слоя, содержащего мембрану яичной скорлупы, и были оценены механические, адгезивные свойства и проведен контроль высвобождения препарата. Данные пленки продемонстрировали высокую способность к заживлению ран, вызывая закрытие ран на 84% за 24 часа без подавления свертываемости крови, а высвобождение препарата происходило до 98% в течение 4 часов. Установлено, что разработанные многослойные пленки обладают необходимыми свойствами, что делает их потенциально пригодными для защиты от повреждений полости рта и слизистых ЛОР-органов, способствует их быстрому заживлению, при этом высвобождая противомикробные вещества, которые могут быть полезны для снижения риска развития бактериальных инфекций [13].

Наночастицы на основе альгината и хитозана представляют собой многообещающий способ решения проблем, связанных с повышением эффективности фармакологических активных веществ. Благодаря своим свойствам альгинат и хитозан демонстрируют замечательную биосовместимость, что делает их пригодными для применения в организме. Хитозан и альгинат — это два полимера природного происхождения, которые доказали свою эффективность при разработке биоматериалов для тканевой инженерии и регенеративной медицины. Синтезированы наноструктурные производные хитозана (мезиловый и тозилловый хитозаны). Использование органических солей позволило регулировать физико-химические свойства многослойных пленок [14].

Альгинат и хитозан применяют для доставки антибактериальных средств [15]. Исследования показали улучшенную антибактериальную активность, включая увеличение диаметра зоны ингибирования роста бактерий, снижение минимальной ингибирующей концентрации и ускорение уничтожения патогенов [15, 16]. Повышение эффективности комбинации антибактериальных веществ и природных полисахаридов связано с механизмами, которые включают увеличение

растворимости благодаря уменьшению размеров частиц, длительное высвобождение активных веществ и повышенную селективность к клеточным стенкам бактерий. Последнее объясняется ионными взаимодействиями между положительно заряженными частицами и тейхоевой кислотой на поверхности клеточных стенок [16].

Хитозан и альгинат активно применяются как компоненты для создания разнообразных многослойных конструкций. Тем не менее нерастворимость хитозана в условиях, близких к физиологическим, сужает области его применения в конструкциях, созданных методом послойной сборки. В результате были разработаны многослойные мембраны из водорастворимых четвертичных солей биополимеров хитозана и альгината для направленного высвобождения модельных фармацевтических соединений. Исследуется влияние конфигурации мембран на скорость высвобождения лекарственных веществ путем создания двух разных типов мембран, где модельное гидрофильное лекарство — флуоресцеин-изотиоцианат, связанный с бычьим сывороточным альбумином, может быть как внутренним компонентом, так и внешним слоем после послойной сборки. Обе мембраны показывают *in vitro* биосовместимость и разные профили высвобождения, при этом мембраны с альбумином как внутренним компонентом более стабильны в отношении скорости высвобождения [17].

Многослойные полые капсулы показали значительные перспективы для применения в биомедицине и биотехнологиях. Их можно использовать для интернализации клеток, транспорта веществ внутри клеток, адресной доставки лекарственных препаратов, а также в тканевой инженерии [18]. Полые микрокапсулы, созданные с использованием каркасов из карбоната кальция, строительных блоков природного происхождения и известной технологии послойного нанесения, привлекают все больше внимания благодаря своим ключевым особенностям [19]. Микрокапсулы обладают высокой склонностью к агрегации, что является серьезным препятствием для клеточной интернализации и внутриклеточной доставки терапевтических препаратов. Получены хорошо диспергируемые многослойные микрокапсулы на основе полисахаридов путем сочетания метода послойного нанесения с оптимизированным процессом очистки [20]. В качестве полисахаридов морского происхождения были выбраны катионный хитозан и анионный альгинат из-за их биосовместимости и структурного сходства с внеклеточными матрицами живых тканей. Кроме того, недорогая и универсальная технология послойного нанесения была использована для создания микрочастиц типа «ядро-оболочка» и полых многослойных микрокапсул с точным контролем

их состава и физико-химических свойств путем последовательного нанесения материалов [21]. Хорошо диспергированные микрокапсулы показали повышенную поглощающую способность по отношению к фибробластам, открывая новые перспективы для клеточной интернализации [22].

Букальные пленки считаются легко применимыми, микробиологически стабильными лекарственными формами с хорошей удерживаемостью на слизистой оболочке, предназначенными для лечения заболеваний полости рта или транспортировки лекарственных веществ через слизистые оболочки [23, 24]. Многослойные пленки, состоящие из слоев полимеров с противоположными зарядами, разделенных ионообменными полимерными цепями, образующими полиэлектролитные комплексы, представляют собой очень интересную и относительно малоизученную область. Были разработаны противогрибковые многослойные системы, состоящие из катионного хитозана и анионного пектина, в качестве потенциальных платформ для контролируемой доставки клотримазола [25]. Подтверждена противогрибковая активность в отношении отдельных видов рода *Candida*. Различное распределение клотримазола в слоях пленок сильно повлияло на профиль их растворения *in vitro*. Разработанные пленки были признаны pH-чувствительными системами с высоким противогрибковым эффектом и удовлетворительным профилем безопасности [26, 27]. Поскольку добавление хитозана привело к улучшению противогрибковых свойств препарата, потенциальное применение пленок в случаях кандидоза заслуживает дальнейшего изучения [28].

Созданы мукоадгезивные пластыри путем объединения двухслойных композитных нанофибриллярных сеток с мукоадгезивной пленкой на основе (гидроксипропил)-метилцеллюлозы. Многослойные мукоадгезивные пластыри позволяют использовать множество лекарственных средств с различными биологическими свойствами, такими как обезболивающие, противовоспалительные и противомикробные соединения, для лечения язв полости рта или других заболеваний полости рта [29].

Бактериальные инфекции, связанные с имплантатами, представляют собой серьезную проблему в современной медицине, часто приводя к длительному лечению, осложнениям. Ключевой фактор риска — образование биопленки. Создание систем с высокой концентрацией веществ на поверхности, обеспечивающих контролируемое высвобождение лекарства, — эффективный способ снизить развитие устойчивых к антибиотикам бактерий и образование биопленки. В настоящем исследовании на подложках поочередно собирались органические/неорганические гибридные

многослойные пленки (монтмориллонит/гиалуроновая кислота — гентамицин) [30]. Дозировка гентамицина составила 0,85 мг/см², что может быть связано с высокой удельной площадью поверхности монтмориллонита. Полученная многослойная пленка с высокой шероховатостью постепенно разрушалась в растворах гиалуронидазы или в микросреде бактериальной инфекции, что приводило к высвобождению гентамицина. Высвобождение гентамицина показало двойную реакцию на ферменты и бактериальную инфекцию, что также указывало на хорошее удержание препарата и контролируемое его высвобождение [30, 31]. После 48 часов погружения в фосфатно-солевой буферный раствор из пленки высвободилось всего 5% по массе гентамицина, и это количество быстро увеличилось до 30% по массе в 10⁵ КОЕ/мл *E. coli*. Важно отметить, что высокая дозировка препарата, контролируемое высвобождение препарата и отслаивание пленки от поверхности способствовали эффективным антибактериальным свойствам и долгосрочному подавлению биопленки. Антибактериальные тесты *in vitro* и *in vivo* показали высокий антибактериальный эффект и хорошую совместимость с клетками и тканями млекопитающих [30, 31].

Биополимерная пленка, содержащая природный биологически активный нафтохинон — шиконин, который нормализует продукцию ключевых медиаторов воспаления — интерлейкинов I и II, γ -интерферона, снижает сосудистую проницаемость в очаге воспаления, оказывая, таким образом, выраженное противовоспалительное действие. Эта пленка характеризуется высокой фиксацией к слизистой оболочке, обеспечивая длительное воздействие лекарственных средств, изолирует очаги поражения от травмирующих агентов, патогенных микроорганизмов. Кроме того, шиконин и его различные производные обладают широким спектром антимикробного действия: высокой антибактериальной активностью по отношению к грамположительным бактериям (*Staphylococcus aureus* и др.), стойким фунгистатическим эффектом к грибам рода *Candida* и *Trichosporon* [32, 33]. В нашей стране шиконин нашел применение в виде мази и крема в качестве противовоспалительного средства при ожогах [34]. Благодаря тому что шиконин обладает одновременно фунгицидным, бактерицидным и противовоспалительным эффектами, исключается необходимость применения других препаратов при местном лечении заболеваний, осложненных грибковой и бактерицидной флорой [35, 36].

Использование биополимерных пленок, содержащих противовоспалительный препарат шиконин, показывает высокую клиническую эффективность в составе комплексной терапии у больных

с хроническими воспалительно-деструктивными поражениями слизистой полости рта [37, 38]. Установлены более короткие сроки купирования боли и жжения, снижение остроты воспаления, эпителизация эрозий. Положительная динамика к моменту окончания лечения отмечена у всех больных, применявших биополимерные пленки с шиконином, и у 62% пациентов при использовании традиционной терапии. Применение биополимерных пленок с шиконином способствовало более быстрой нормализации микробиоценоза в полости рта. Полученные результаты позволяют считать перспективным использование новых адгезивных пленок с данным препаратом в клинической практике [39, 40].

Новая рецептура мукозальных пленок, содержащих бензоат ризатриптана, была получена методом растворного литья с использованием различных концентраций гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилового спирта, полиэтиленоксида, глицерина, стевиозина [41, 42]. Было изучено влияние концентрации полимеров и пластификаторов на профиль высвобождения лекарственного препарата, время распада и растворения, механические свойства и мукоадгезивные характеристики пленок [43, 44]. Анализ с помощью сканирующей электронной микроскопии показал равномерное распределение бензоат ризатриптана в составе пленок. Полученные буккальные пленки были однородными по содержанию лекарственного препарата и толщине. Все лекарственные формы высвобождают 98–100% активного вещества в течение 40–80 минут [45, 46].

Трехслойный буккальный мукоадгезивный пластырь, состоящий из лекарственной сухой таблетки, прикрепленной к мукоадгезивной пленке, был изготовлен и охарактеризован по своим физико-химическим свойствам и силе мукоадгезии [47, 48]. Никотин использовался в качестве модельного препарата для определения высвобождения и проникновения препарата. Влияние различных адсорбентов на высвобождение никотина из пластырей оценивалось *in vitro*. Различные молекулярные формы никотина (основание и комплексная соль) были оценены с точки зрения их влияния на высвобождение и проницаемость *in vitro*. Результаты продемонстрировали приемлемые физико-химические и мукоадгезивные свойства трехслойного пластыря. Быстрое высвобождение никотина наблюдалось при использовании в качестве адсорбента дигидрата сульфата кальция с никотиновым основанием. Пластыри, содержащие никотиновую основу, показали явные преимущества перед пластырями, содержащими никотиновый полиакрилекс, с точки зрения высвобождения препарата (полное высвобождение препарата достигается через 30 против 60 минут) и трансмукозальной проницаемости ($37,28 \pm 4,25$

против $2,87 \pm 0,26\%$ дозы, проникающей через слизистую оболочку в течение 120 минут) [49].

Создана матрица в форме биоадгезивной пленки для полости рта, которая высвобождает препарат в необходимой концентрации в течение длительного времени, снижая частоту приема препарата, подобная лекарственная форма имеет свои преимущества при лечении ЛОР-инфекций [50, 51]. Мукоадгезивные пленки глицерола были приготовлены с использованием гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) K4M, K15M и полимера Eudragit RL100, а также пропиленгликоля в качестве пластификатора и соразтворителя [52, 53]. Получена тонкая мукозальная пленка ризатриптана [54, 55]. Фармакокинетические данные указывали на значительно более высокий уровень ризатриптана в плазме при применении пленки в полости рта по сравнению с пероральным раствором. Исследование демонстрирует перспективность пленок как альтернативного способа эффективной доставки ризатриптана [56, 57].

Пленки, созданные на основе поливинилпирролидона, были изготовлены с использованием альгината натрия в качестве сшивающего вещества, а также с добавлением дикальций фосфата дигидрата для придания им свойств, способствующих остановке кровотечения [58, 59]. Были получены композитные пленки из биорезорбируемых полимеров поливинилпирролидона (PVP) и альгината натрия (SA) с гидроксиапатитом (HA) [60, 61]. HA был добавлен двумя разными способами. В одном из них он был синтезирован *in situ* в растворе полимерной смеси, а в другом был добавлен *ex situ*. Были исследованы фазовый состав, микроструктура, свойства набухания и биосовместимость пленок. Сшитые композитные пленки PVP-SA-HA демонстрируют характеристики набухания гидрогеля, увеличиваясь в массе в три раза после погружения в физиологический раствор. Было обнаружено, что композитные гидрогелевые пленки PVP-SA-HA, содержащие синтезированный *in situ* HA, проявляют острую цитотоксичность, связанную с наличием побочных продуктов реакции синтеза HA — аммиака и нитрата аммония. С другой стороны, пленки с добавлением HA *ex situ* повышали жизнеспособность стволовых клеток пульпы зуба по сравнению с пленками, содержащими только смесь полимеров PVP-SA. Разработанные композитные гидрогелевые пленки рекомендуются для таких применений, как мембраны в костно-пластической хирургии и перевязочные материалы для ран [62, 63].

Синтезирован и охарактеризован композит на основе поливинилпирролидона (PVP) и альгината (Alg) с карбонатом гидроксиапатита (CHA) [64, 65]. Композит был исследован методами рентгеновской дифракции, инфракрасной спектроскопии, электронного парамагнитного резонанса

(ЭПР) и сканирующей электронной микроскопии, и описаны его микроструктура, пористость и свойства набухания. Исследования *in vitro* включали тест МТТ с использованием фибробластов мыши, а также тесты на адгезию и выживаемость с использованием стволовых клеток пульпы зуба человека (DPSC). Минеральная составляющая композита соответствовала гидроксиапатиту с примесью аморфного фосфата кальция. Образование связи между полимерной матрицей и частицами гидроксиапатита было подтверждено с помощью ЭПР. Структура материала представляла собой микро- (30–190 мкм) и нанопоры (в среднем $8,71 \pm 4,15$ нм). Измерения набухания показали, что добавление СНА повысило гидрофильность полимерной матрицы на 200%. Исследования *in vitro* продемонстрировали биосовместимость PVP-Alg-СНА (95±5% жизнеспособности клеток) и DPSC, расположенных внутри пор. Был сделан вывод, что пористый композит PVP-Alg-СНА перспективен для применения в стоматологии [66, 67].

Na-карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) — анионный полиэлектролит — простой эфир целлюлозы и гликолевой кислоты, хорошо растворяется в воде и образует гидрогели в зависимости от степени замещения (СЗ) и степени полимеризации (СП). Хорошо связывает воду, его растворы устойчивы по отношению к одновалентным солям металлов. КМЦ в зависимости от степени замещения и полимеризации может образовывать пленки и изменять свои свойства от нерастворимой пленки до легко растворимого геля. Очищенная КМЦ широко применяется в качестве наполнителя в лекарственных препаратах, а в хирургии — в качестве основы ранозаживляющих и противоспаечных средств. При значениях pH растворов от слабокислого до нейтрального КМЦ обладает стабилизирующим действием, замедляет процессы свертывания крови [68, 69].

Созданные образцы имплант-пленки на основе очищенной КМЦ, оксицеллюлозы и наноцеллюлозы длиной 10–15 см, шириной 5–10 см, толщиной 40–350 мкм обладали прочностью при разрыве 190–570 кгс/см², относительным удлинением при разрыве 6–12% [70, 71]. При этом полученный материал характеризуется высоким местным гемостатическим эффектом, не обладает токсичностью, биологически инертен и подвержен биоразложению в короткие сроки, допускает стерилизацию, сохраняет устойчивость при хранении и значительно дешевле по сравнению с другими гемостатическими материалами [72].

Свойства Na КМЦ и Na альгината как пленкообразователей практически идентичны. Проведенные ранее исследования установили способность альгиновой кислоты и ее солей останавливать кровотечение, что немаловажно при оказании стоматологической помощи. Первоначально

антимикробную активность пленок с антисептиками определяли диффузионным методом по отношению к тест-микроорганизмам — *S. aureus* и *E. coli*. Для создания лекарственных пленок выбран метод полива на гидрофобную подложку с последующей сушкой в сушильном шкафу при температуре 40–50 °С в течение 17–19 часов. Концентрация анилокаина составляла 5% в пересчете на сухую массу пленки. На основании комплекса технологических, биофармацевтических, физико-химических и химических исследований экспериментально обоснованы состав и технология пленок с анилокаином [73].

Разработчики фармацевтических препаратов часто используют пластины на основе гиалуроновой кислоты, поскольку она не содержит токсических веществ [74]. Эту кислоту без ограничения могут использовать дети, беременные женщины, больные диабетом, вегетарианцы и пожилые люди. Расщепление гиалуроновой кислоты с помощью гиалуронидаз значительно повышает проницаемость тканей пародонта и капилляров. Вследствие этого происходят повышенное размножение бактерий и всасывание токсинов. Это, в свою очередь, приводит к плохому заживлению и сохранению воспаления тканей пародонта на длительный период. Нормализуя природную связующую структуру соединительных тканей, гиалуроновая кислота ускоряет процесс реконструкции поврежденной ткани пародонта. Гиалуроновая кислота обладает чрезвычайно высоким потенциалом связывания воды (до 1000 раз больше собственного объема). Благодаря этому свойству гиалуроновая кислота имеет дополнительный противоотечный эффект при заболеваниях десен. Молекулярная структура гиалуроновой кислоты, а точнее молекулярная цепочка, которую формируют гликозаминогликаны, способна связывать не только воду, но и специфические белки. Водородные связи гиалуроновой кислоты могут связывать и инактивировать некоторые из ферментов бактерий, которые вызывают воспаление, проявляя противовоспалительный эффект [75, 76].

Пористые полидиметилсилоксановые пленки (PDMS) с особой смачиваемостью поверхности имеют широкое применение [77]. Исследование показывает, что пористые пленки PDMS, имеющие различные структурные конструкции, контролируемую смачиваемость поверхности, могут быть легко изготовлены с помощью 3D-печати. Удалось получить на 3D-принтере пористые пленки PDMS различной структуры, которые демонстрируют контролируемую и стабильную смачиваемость поверхности и супергидрофобность и которые могут широко применяться в различных областях медицины [78, 79].

В настоящее время активно ведутся исследования, направленные на разработку многослой-

ных пленок, содержащих биологически активные вещества растительного происхождения. Среди природных веществ, добавляемых в состав мукозальных пленок, последнее время активно исследуется мангиферин [80]. Мангиферин — это ксантон, в значительных количествах присутствующий в высших растениях и в различных частях плодов манго, таких как кожура, черешки, листья, кора, ядро и косточка. Это антиоксидант, обладающий противовирусным, противоопухолевым, противодиабетическим, антивозрастным, иммуномодулирующим, гепатопротекторным и обезболивающим действием [81]. Мангиферин обладает антибактериальной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Демонстрирует противогрибковый эффект в отношении *Trichoderma reesei*, *Aspergillus flavus* и *Thermoascus aurantiacus* [82, 83]. Мангиферин действует как лечебное и профилактическое средство против заболеваний пародонта, а также окислительных повреждений, вызванных свободными радикалами, в нейронах, сердечной мышце, печени и почках [84, 85]. Мангиферин проявляет хорошую активность против ВИЧ-1, подавляя протеазу ВИЧ-1, снижает количество новообразований в кишечнике у крыс и активен против вируса простого герпеса (HSV-1) [86, 87]. Пероральный прием мангиферина (50 мг/кг) подавлял рост нематоды *Trichinella spiralis*. Он подавлял дегрануляцию тучных клеток, снижал уровень специфических антител *Trichinella* IgE в сыворотке крови и уменьшал количество паразитических личинок на протяжении всего жизненного цикла паразита [88, 89].

Изучение применения мангиферина при лечении субмукозного фиброза показало, что мангиферин может оказывать свое терапевтическое воздействие через различные сигнальные пути [90]. Метод молекулярного докинга продемонстрировал, что мангиферин проявляет высокую связывающую активность по отношению к АКТ-серинкиназе 1, фактору некроза опухоли и другим основным мишеням [91]. Помимо антиоксидантных и противовоспалительных свойств, обсуждаются механизмы действия мангиферина на раковые клетки в моделях *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo* [92, 93].

Создана система доставки и успешно осуществлено изготовление нановолокон на основе поливинилового спирта (ПВС) и хитозана, интегрированных с мангиферином. Концентрации компонентов раствора подобраны следующие: 4,0% ПВС, 3,0% хитозана, 0,5% мангиферина, 45% уксусной кислоты и 15% этанола [94].

Мангиферин обладает способностью взаимодействовать как с гидрофильными, так и с гидрофобными компонентами полимерных

систем, что существенно усиливает как процесс инкапсуляции, так и загрузки. Также значительно улучшаются растворимость и проницаемость. Полимерные системы мангиферина обычно имеют лучшую растворимость в кислой среде по сравнению с щелочной, причем эту растворимость можно контролировать путем изменения соотношения полимеров в материалах. Обычно размер системы увеличивается с ростом доли полимеров и молекулярных размеров входящих в их состав полимеров. Химическая структура поверхностно-активных веществ также сказывается на характеристиках системы мангиферин-полимер, включая размер частиц и распределение мангиферина с активными компонентами в матрице, а также их общие свойства. Присутствие поверхностно-активных веществ способствует более быстрому высвобождению активных ингредиентов из полимерных матриц [95].

Заключение

Анализ современных литературных данных показал, что ассортимент фармацевтических веществ, применяемых в мукозальных пленках, весьма разнообразен. Учитывая причины и механизмы развития заболеваний слизистых ороназофарингальной области, они наиболее часто включают антибактериальные, противовоспалительные, анестезирующие агенты, а также вещества, способствующие регенерации тканей. В состав многослойных пленок нередко добавляют синтетические соединения и природные биологически активные соединения, в частности растительные препараты, кроме того, существуют известные комбинированные составы.

Исследование позволило выделить ключевые аспекты и перспективные направления в этой области, особенно касающиеся выбора вспомогательных и активных компонентов. Хитозан и альгинат продемонстрировали свою эффективность при создании биоматериалов. Пленки на основе поливинилпирролидона изготовлены с добавлением альгината натрия как сшивающего агента. Пористые пленки на основе полидиметилсилоксана с уникальными свойствами смачиваемости находят также широкое применение. Разработана система доставки на основе нановолокна из поливинилового спирта и хитозана, которые интегрированы с мангиферином. В результате анализа актуального состояния исследований по разработке многослойных пленок установлено, что такая лекарственная форма востребована для профилактики и терапии разнообразных заболеваний слизистых оболочек ороназофарингеальной области и может служить перспективной разработкой в топической доставке действующих веществ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Potaś J., Winnicka K. The Potential of Polyelectrolyte Multilayer Films as Drug Delivery Materials. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3496. <https://doi.org/10.3390/ijms23073496>
- Сампиев А. М., Никифорова Е. Б., Соповская А. В. Современное состояние исследований в области создания стоматологических пленок. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2016;3-2:293–297. <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=8723>
- Sampiev A. M., Nikiforova E. B., Sopovskaya A. V. Current state of research in the field of dental films. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2016;3-2:293–297. (In Russ.) <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=8723>
- Lindert S., Breikreutz J. Oromucosal multilayer films for tailor-made, controlled drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2017;14(11):1265–1279. <https://doi.org/10.1080/17425247.2017.1276899>
- Маринина Т. Ф., Савченко Л. Н., Саушкина А. С., Иванова Л. И. Разработка технологии и анализ стоматологических матричных систем доставки многофункционального действия. *Фармация и фармакология.* 2014;2(5(6)):40–45. [https://doi.org/10.19163/2307-9266-2014-2-5\(6\)-40-45](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2014-2-5(6)-40-45)
- Marinina T. F., Savchenko L. N., Saushkina A. S., Ivanova L. I. Technology and analysis development of stomatological matrix system of multifunctional action delivery. *Pharmacy & Pharmacology.* 2014;2(5(6)):40–45. (In Russ.) [https://doi.org/10.19163/2307-9266-2014-2-5\(6\)-40-45](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2014-2-5(6)-40-45)
- Ушаков Р. В., Царев В. Н., Пакшин Н. И., Ушакова Т. В., Ипполитов Е. В., Шамикова Э. Э. Разработка адгезивной двухслойной пленки диплен-дента с комбинированным антибактериальным и противогрибковым действием. *Российская стоматология.* 2015;8(1):22–23. <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2015/1/262072-640620150115>
- Ushakov R. V., Tsarev V. N., Pakshin N. I., Ushakova T. V., Ippolitov E. V., Shamikova E. E. *Russian Journal of Stomatology.* 2015;8(1):22–23. (In Russ.) <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2015/1/262072-640620150115>
- Арсенина О. И., Грудянов А. И., Карпанова А. С. Применение пленок «диплен-дента», содержащих хлоргексидин и метронидазол, в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении. *Клиническая стоматология.* 2017;3(83):40–43. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29960536>
- Arsenina O. I., Grudyanov A. I., Karpanova A. S., Fomenko E. V., Khazina E. V. The application of adhesive biopolymer films diplen-denta, containing chlorhexidine and metronidazole, in a holistic treatment of inflammatory periodontium diseases of the orthodontic patients. *Clinical Dentistry.* 2017;3(83):40–43. (In Russ.) <https://elibrary.ru/item.asp?id=29960536>
- Чувилкин В. И. Результаты исследования чувствительности микробной флоры полости рта к биополимерным пленкам с антибактериальными компонентами (бацитрацин, производные нитроимидазола). *Российская стоматология.* 2015;8(1):23–26. <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2015/1/262072-640620150116>
- Chuvilkin V. I. Results of a study of the sensitivity of the microbial flora of the oral cavity to biopolymer films with antibacterial components (bacitracin, nitroimidazole derivatives). *Russian Journal of Stomatology.* 2015;8(1):23–26. (In Russ.) <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2015/1/262072-640620150116>
- Царев В. Н., Панин А. М., Чувилкин В. И., Пуляевский М. А., Чувилкина Е. И. Результаты изучения биополимерных пленок с антибактериальными компонентами. *Российская стоматология.* 2016;9(2):70–75. <https://elibrary.ru/item.asp?id=26287604>
- Tsarev V. N., Panin A. M., Chuvilkin V. I., Pulyaevskii M. A., Chuvilkina E. I. Results of the study of biopolymer films with antibacterial components. *Russian Journal of Stomatology.* 2016;9(2):70–75. (In Russ.) <https://elibrary.ru/item.asp?id=26287604>
- Abdella S., Afinjuomo F., Song Y., Upton R., Garg S. 3D printed bilayer mucoadhesive buccal film of estradiol: Impact of design on film properties, release kinetics and predicted in vivo performance. *Int J Pharm.* 2022;628:122324. doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.122324
- Xu T., Li H., Xia Y., Ding S., Yang Q., Yang G. Three-Dimensional-Printed Oral Films Based on LCD: Influence Factors of the Film Printability and Received Qualities. *Pharmaceutics.* 2023;15(3):758. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030758>
- Zhai R., Liang Y., Shi R., Xie H. Challenges and improvements in multi-layer mucosa-adhesive films for oral diseases treatment and prognosis. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2024;1-25. <https://doi.org/10.1080/09205063.2024.2422213>
- Wang P., Li Y., Zhang C., Feng F., Zhang H. Sequential electrospinning of multilayer ethylcellulose/gelatin/ethylcellulose nanofibrous film for sustained release of curcumin. *Food Chem.* 2020;308:125599. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125599>
- Neduri K., Ailuno G., Zuccari G., Bassi AM, Vernazza S, Schito AM., Caviglioli G, Baldassari S. Development of a Multilayer Film Including the Soluble Eggshell Membrane Fraction for the Treatment of Oral Mucosa Lesions. *Pharmaceutics.* 2024;16(10):1342. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16101342>
- Hatami J., Silva SG, Oliveira MB, Costa RR, Reis RL, Mano JF. Multilayered Films Produced by Layer-by-Layer Assembly of Chitosan and Alginate as a Potential Platform for the Formation of Human Adipose-Derived Stem Cell aggregates. *Polymers (Basel).* 2017;9(9):440. <https://doi.org/10.3390/polym9090440>
- Самими М., Алимова Ф. К., Абтахи Б., Валидов Ш. З. Характеристика и трансфекционная эффективность ДНК-содержащих биоконструктивных наночастиц. *Современные проблемы науки и образования.* 2015;3:42–52. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17542>
- Samimi M., Alimova F. K., Abtakhi B., Validov Sh. Z. Characteristics and transfection efficiency of DNA-containing biocomposite nanoparticles. *Modern problems of science and education.* 2015;3:42–52. (In Russ.) <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17542>
- Wathoni N., Herdiana Y., Suhandi C., Mohammed AFA., El-Rayyes A., Narsa AC. Chitosan/Alginate-Based Nanoparticles for Antibacterial Agents Delivery. *Int J Nanomedicine.* 2024;19:5021–5044. <https://doi.org/10.2147/IJN.S469572>
- Sousa CFV, Monteiro LPG, Rodrigues JMM, Borges J, Mano JF. Marine-origin polysaccharides-based free-standing multilayered membranes as sustainable nanoreservoirs for controlled drug delivery. *J Mater Chem B.* 2023;11(28):6671–6684. <https://doi.org/10.1039/d3tb00796k>
- Lima AC., Alvarez-Lorenzo C, Mano JF. Design Advances in Particulate Systems for Biomedical Applications. *Adv. Healthc. Mater.* 2016;5:1687–1723. <https://doi.org/10.1002/adhm.201600219>
- Doshi N., Mitragotri S. Designer Biomaterials for Nanomedicine. *Adv. Funct. Mater.* 2009;19:3843–3854. <https://doi.org/10.1002/adfm.200901538>
- Ariga K, Lvov YM, Kawakami K, Ji Q, Hill JP. Layer-by-Layer Self-Assembled Shells for Drug Delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2011;63:762–771. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.03.016>
- Björnmalm M., Cui J., Bertleff-Zieschang N., Song D., Faria M., Rahim M.A., Caruso F. Nanoengineering Particles through Template Assembly. *Chem. Mater.* 2017;29:289–306. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.6b02848>
- Ribeiro C, Borges J, Costa AMS., Gaspar VM., Bermudez VZ., Mano JF. Preparation of Well-Dispersed Chitosan/Alginate Hollow Multilayered Microcapsules for Enhanced Cellular Internalization. *Molecules.* 2018;23(3):625. <https://doi.org/10.3390/molecules23030625>

23. Mady OY, Donia AM, Al-Madboly LA. Miconazole-urea in a buccal film as a new trend for treatment of resistant mouth fungal white patches. *Front. Microbiol.* 2018;9:837. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00837>
24. Rogawski MA, Heller AH. Diazepam buccal film for the treatment of acute seizures. *Pt BEpilepsy Behav.* 2019;101:106537. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106537>
25. Singh S, Jain S, Muthu MS, Tiwari S, Tilak R. Preparation and evaluation of buccal bioadhesive films containing clotrimazole. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2008;9:660-667. <https://doi.org/10.1208/s12249-008-9083-3>
26. Tejada G, Barrera MG, Piccirilli GN, Sortino M, Frattini A, Salomón CJ, Lamas MC, Leonardi D. Development and evaluation of buccal films based on chitosan for the potential treatment of oral candidiasis. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2017;18:936-946. <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0720-6>
27. Pires ALR., de Azevedo Motta L., Dias AMA., de Sousa HC, Moraes AM, Braga MEM. Towards wound dressings with improved properties: Effects of poly(dimethylsiloxane) on chitosan-alginate films loaded with thymol and beta-carotene. *Mater. Sci. Eng. C.* 2018;93:595-605. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.08.005>
28. Potaś J., Szymańska E., Wróblewska M., Kurowska L., Maciejczyk M., Basa A., Wolska E., Wilczewska A.Z., Winnicka K. Multilayer Films Based on Chitosan/Pectin Polyelectrolyte Complexes as Novel Platforms for Buccal Administration of Clotrimazole. *Pharmaceutics.* 2021;13(10):1588. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101588>
29. Wei L, Wu S, Shi W, Aldrich AL, Kielian T, Carlson MA, Sun R, Qin X, Duan B. Large-Scale and Rapid Preparation of Nanofibrous Meshes and Their Application for Drug-Loaded Multilayer Mucoadhesive Patch Fabrication for Mouth Ulcer Treatment. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2019;11(32):28740-28751. <https://doi.org/10.1021/acsami.9b10379>
30. Wang B-L., Liu X-S., Ji Y. et al. Fast and long-acting antibacterial properties of chitosan-Ag/polyvinylpyrrolidone nanocomposite films. *Carbohydr Polym.* 2012;90(1):8-15. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.03.080>
31. Wang B, Liu H, Sun L, Jin Y, Ding X, Li L, Ji J, Chen H. Construction of High Drug Loading and Enzymatic Degradable Multilayer Films for Self-Defense Drug Release and Long-Term Biofilm Inhibition. *Biomacromolecules.* 2018;19(1):85-93. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.7b01268>. Epub 2017 Dec 12. Erratum in: *Biomacromolecules.* 2022;23(3):1473. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.2c00123>. PMID: 29191005
32. Загородняя Е. Б., Осольский Г. И., Башаров А. Ю. и др. Биополимерная пленка, содержащая биоактивный нафтохинон (шиконин), в комбинированной терапии воспалительных деструктивных поражений слизистой оболочки щеки. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2013;156:232-235. <https://doi.org/10.1007/s10517-013-2318-7>
Zagorodnyaya E. B., Oskol'skii G. I., Basharov A. Y. et al. Biopolymeric Film Containing Bioactive Naphthoquinone (Shikonin) in Combined Therapy of Inflammatory Destructive Lesions in the Buccal Mucosa. *Bull Exp Biol Med.* 2013;156:232-235. (In Russ.) <https://doi.org/10.1007/s10517-013-2318-7>
33. Арутюнов С. Д., Акинфиева В. Б., Перламутров Ю. Н. Современные аспекты лечения эрозивно-язвенной формы плоского лишая слизистой оболочки рта. *Российский стоматологический журнал.* 2007;2:17-20.
Arutyunov S. D., Akinfieva V. B., Perlamutrov Yu. N. Modern aspects of treatment of erosive-ulcerative form of lichen planus of the oral mucosa. *Russian Dental Journal.* 2007;2:17-20. (In Russ.)
34. Дайронас Ж. В., Зилфикаров И. Н. Природные нафтохиноны: перспективы медицинского применения. Щелково: Издатель Мархотин П. Ю., 2011. 252 с.
Daironas Zh. V., Zilfikarov I. N. Natural naphthoquinones: prospects for medical use. Shcholkovo: Publisher P. Yu. Markhotin, 2011. 252 p. (In Russ.)
35. Якубовская А. Я., Похило Н. Д., Ануфриев В. Ф., Анисимов М. М. Синтез, антимикробная и противогрибковая активность соединений нафтозарина ряда. *Химико-фармацевтический журнал.* 2009;43(7):22-24.
Yakubovskaya A. Ya., Pokhilo N. D., Anufriev V. F., Anisimov M. M. Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of naphthazarin series compounds. *Chemical-pharmaceutical journal.* 2009;43(7):22-24. (In Russ.)
36. Карягина Т. Б., Арзуманян В. Г., Тимченко Т. В. и др. Антимикробная активность препаратов шиконина. *Химико-фармацевтический журнал.* 2001;35(8):30-31.
Karyagina T. B., Arzumanyan V. G., Timchenko T. V. Antimicrobial activity of shikonin preparations. *Chemical-pharmaceutical journal.* 2001;35(8):30-31. (In Russ.)
37. Анисимова И. В., Недосеко В. Б., Ломиашвили Л. М. Клиника, диагностика и лечение заболеваний слизистой оболочки рта и губ. М.: Мед. книга, 2008. 194 с.
Anisimova I. V., Nedoseko V. B., Lomiashvili L. M. Clinic, diagnostics and treatment of diseases of the oral mucosa and lips. Moscow: Med. kniga, 2008. 194 p. (In Russ.)
38. Yao Y, Zhou Q. A novel antiestrogen agent Shikonin inhibits estrogen-dependent gene transcription in human breast cancer cells. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010;121:233-240. <https://doi.org/10.1007/s10549-009-0547-2>
39. Papageorgiou V.P., Assimopoulou A.N., Ballis A.C. Alkannins and shikonins: A new class of wound healing agents. *Curr. Med. Chem.* 2008;15:3248-3267. <https://doi.org/10.2174/092986708786848532>
40. Загородняя Е. Б., Осольский Г. И., Загородний А. С., Башаров А. Я., Щеглов А. В. Эффективность адгезивной биополимерной пленки при эрозивно-язвенной форме красного плоского лишая и лейкоплакии слизистой оболочки полости рта. *Фундаментальные исследования.* 2013;9-1:46-49. <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=32175>
Zagorodnyaya E. B., Oskol'skii G. I., Zagorodnii A. S., Basharov A. Ya., Shcheglov A. V. Efficiency of adhesive biopolymer film in erosive-ulcerative form of lichen planus and leukoplakia of the oral mucosa. *Fundamental research.* 2013;9-1:46-49. (In Russ.) <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=32175>
41. Abd El Azim H, Nafee N, Ramadan A, Khalafallah N. Liposomal buccal mucoadhesive film for improved delivery and permeation of water-soluble vitamins. *Int J Pharm.* 2015;488:78-85. <https://doi.org/10.1016/j.iiphar.2015.04.052>
42. Bianchi SE, Angeli VW, Souza KC, Miron DS, Carvalho GA, Santos V. et al. Evaluation of the solubility of the HPMC: PVA blends in biological fluids in vitro. *Mat Res.* 2011;14:166-171. <https://doi.org/10.1590/S1516-14392011005000033>
43. Dungarwal UN, Patil SB. Development of orodispersible tablets of taste masked rizatriptan benzoate using hydroxypropyl β cyclodextrin. *J Pharm Investig.* 2016;46:537-545. <https://doi.org/10.1007/s40005-016-0240-5>
44. Mahesh A, Shastri N, Sadanandam M. Development of taste masked fast disintegrating films of levocetirizine dihydrochloride for oral use. *Curr Drug Deliv.* 2010;7:21-27. <https://doi.org/10.2174/156720110790396454>
45. Vidyadhara S, Sasidhar RL, Balakrishna T, Vardhan MS. Formulation of rizatriptan benzoate fast dissolving buccal films by emulsion evaporation technique. *Int J Pharm Investig.* 2015;5:101-106. <https://doi.org/10.4103/2230-973X.153387>
46. Salehi S, Boddohi S. New formulation and approach for mucoadhesive buccal film of rizatriptan benzoate. *Prog Biomater.* 2017;6(4):175-187. <https://doi.org/10.1007/s40204-017-0077-7>

47. Sudhakar Y., Kuotsu K., Bandyopadhyay A.K. Buccal bioadhesive drug delivery — a promising option for orally less efficient drugs. *J Control Release*. 2006;114(1):15–40. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2006.04.012>
48. Pather SI, Rathbone MJ, Senel S. Current status and the future buccal drug delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv*. 2008;5(6):531–542. <https://doi.org/10.1517/17425247.5.5.531>
49. Rao S, Song Y, Peddie F, Evans AM. A novel tri-layered buccal mucoadhesive patch for drug delivery: assessment of nicotine delivery. *J Pharm Pharmacol*. 2011;63(6):794–799. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01283.x>
50. Gaber DA, Alburaykan AI, Alruthea LM, Aldohan NS, Alharbi RF, Aljohani AR, Albilaihi HM, Adogim SS. Development, in vitro Evaluation, and in vivo Study of Adhesive Buccal Films for the Treatment of Diabetic Pediatrics via Trans Mucosal Delivery of Gliclazide. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:4235–4250. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S394523>
51. Shaikh R, Raj Singh TR, Garland MJ, Woolfson AD, Donnelly RF. Mucoadhesive drug delivery systems. *J Pharm Bioallied Sci*. 2011;3:89–100. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.76478>
52. Saurabh R, Malviya R, Sharma PK. Trends in buccal film: Formulation characteristics, recent studies and patents. *European J Appl Sci*. 2011;3:93–101.
53. Bahri-Najafi R, Tavakoli N, Senemar M, Peikanpour M. Preparation and pharmaceutical evaluation of glibenclamide slow release mucoadhesive buccal film. *Res Pharm Sci*. 2014;9(3):213–23. PMID: 25657792; PMCID: PMC4311287.
54. Krymchantowski AV, Bigal ME. Rizatriptan in migraine. *Expert Rev Neurother*. 2005;5:597–603.
55. Láinez MJ. Rizatriptan in the treatment of migraine. *Neuropsychiatr. Dis. Treat*. 2006;2:247–259.
56. Kassem AA. Formulation Approaches of Triptans for Management of Migraine. *Curr. Drug Deliv*. 2016;13:882–898. <https://doi.org/10.2174/1567201813666160425112600>
57. Nair AB, Shah J, Jacob S, Al-Dhubiab BE, Patel V, Sreeharsha N, Shinu P. Development of Mucoadhesive Buccal Film for Rizatriptan: In Vitro and In Vivo Evaluation. *Pharmaceutics*. 2021;13(5):728. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050728>
58. Ridi F, Meazzini I, Castroflorio B, Bonini M, Berti D., Baglioni P. Functional Calcium Phosphate Composites in Nanomedicine. *Adv. Colloid Interface Sci*. 2017;244:281–295. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2016.03.006>
59. Cavalcanti BN, Zeitlin BD, Nör JE. A Hydrogel Scaffold That Maintains Viability and Supports Differentiation of Dental Pulp Stem Cells. *Dent. Mater*. 2013;29:97–102. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2012.08.002>
60. Ferraris S, Yamaguchi S, Barbani N, Cazzola M, Cristallini C, Miola M, Vernè E, Spriano S. Bioactive materials: In vitro investigation of different mechanisms of hydroxyapatite precipitation. *Acta Biomater*. 2020;102:468–480. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.11.024>
61. Sobczak-Kupiec A, Pluta K, Drabczyk A, Wlo's M, Tyliczzak B. Synthesis and characterization of ceramic-polymer composites containing bioactive synthetic hydroxyapatite for biomedical applications. *Ceram. Int*. 2018;44: 13630–13638.
62. Park S-B, Lih E, Park K-S, Joong YK, Han DK. Biopolymer-based functional composites for medical applications. *Prog. Polym. Sci*. 2017;68:77–105. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2016.12.003>
63. Fadeeva IV, Trofimchuk ES, Forysenkova AA, Ahmed AI, Gnezdilov OI, Davydova GA, Kozlova SG, Antoniac A, Rau JV. Composite Polyvinylpyrrolidone-Sodium Alginate-Hydroxyapatite Hydrogel Films for Bone Repair and Wound Dressings Applications. *Polymers (Basel)*. 2021;13(22):3989. <https://doi.org/10.3390/polym13223989>
64. Forysenkova AA, Fadeeva IV, Deyneko DV, Gosteva AN, Mamin GV, Shurtakova DV, Davydova GA, Yankova VG, Antoniac IV, Rau JV. Polyvinylpyrrolidone-Alginate-Carbonate Hydroxyapatite Porous Composites for Dental Applications. *Materials (Basel)*. 2023;16(12):4478. <https://doi.org/10.3390/ma16124478>
65. Чепрасова М. Ю., Маркин В. И. Карбоксиметилирование растительного сырья под действием микроволнового излучения. Барнаул: Изд-во Алт. ун-та, 2014. 96 с.
Cheprasova M. Yu., Markin V. I. Carboxymethylation of plant materials under the influence of microwave radiation. Barnaul: Publishing house of Alt. University, 2014. 96 p. (In Russ.)
66. Бондарь В. А., Ильин М. И., Рыбин М. А., Смирнова Н. В. 10 Всероссийская научно-техническая конференция с международным участием «Эфиры целлюлозы и крахмала: синтез, свойства». Суздаль. 5–8 мая 2003. Владимир, 2003. С. 65–66.
Bondar' V. A., Il'in M. I., Rybin M. A., Smirnova N. V. 10th All-Russian Scientific and Technical Conference with International Participation "Cellulose and Starch Ethers: Synthesis, Properties". Suzdal. May 5–8, 2003. Vladimir, 2003. P. 65–66. (In Russ.)
67. Блинова И. А., Вураско А. В., Шаповалова И. О., Стоянов О. В. Перспективы применения макулатуры в качестве сырья для получения натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы. *Вестник Казанского технологического университета*. 2017;20(13):26–36. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29745202>
68. Блинова И. А., Вураско А. В., Шаповалова И. О., Стоянов О. В. Prospects for using waste paper as a raw material for obtaining the sodium salt of carboxymethylcellulose. *Bulletin of Kazan Technological University*. 2017;20(13):26–36. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29745202>
68. Алимов М. М., Садыков Р. А., Мирзахмедов Б. М., Исмаилов Б. А., Сарымсаков А. А. Морфологическая оценка гемостатического эффекта модифицированной КМЦ пленки. *Проблемы биологии и медицины (Самарканд)*. 2015;3(84): 78–81.
Alimov M. M., Sadykov R. A., Mirzakhmedov B. M., Ismailov B. A., Sarymsakov A. A. Morphological evaluation of hemostatic effect of modified CMC film. *Problems of biology and medicine (Samarkand)*. 2015;3(84): 78–81.
69. Холтураев Б. Ж., Атаханов А. А., Сарымсаков А. А. Гемостатические пленки на основе карбоксиметилцеллюлозы. *Universum: химия и биология: электрон. научн. журн*. 2021;9(87). <https://doi.org/10.32743/UniChem.2021.87.9.12248>
Kholduraev B. Zh., Atakhanov A. A., Sarymsakov A. A. Hemostatic films based on carboxymethylcellulose. *Universum: Chemistry and Biology: Electronic Scientific Journal*. 2021;9(87). (In Russ.) <https://doi.org/10.32743/UniChem.2021.87.9.12248>
70. Алексеева И. В., Панцуркин В. И. Состояние и перспективы внедрения лекарственных форм анилокаина в медицинскую практику. *Фундаментальные исследования*. 2013;10(15):3472–3476. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22416563>
Aleksееva I. V., Pansurkin V. I. State and prospects of introduction of medicinal forms anilocaïne in medical practice. *Fundamental research*. 2013;10(15):3472–3476. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22416563>
71. Гажва С. И., Гулуев Р. С. Распространенность и интенсивность воспалительных заболеваний пародонта. *Обзорение. Стоматология*. 2012;1(75):13–14.
Gazhva S. I., Guluev R. S. Prevalence and intensity of inflammatory periodontal diseases. *Review. Dentistry*. 2012;1(75):13–14. (In Russ.)
72. Голованенко А. Л., Смирнова М. М., Алексеева И. В., Блинова О. А. Основные подходы к стандартизации пленок лекарственных. *Современные проблемы науки и образования*. 2012;2. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5694>
Golovanenko A. L., Smirnova M. M., Aleksееva I. V., Blinova O. A. Basic approaches to standardization of medicinal films. *Modern problems of science and education*. 2012;2. (In Russ.) <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5694>
73. Алексеева И. В., Рюмина Т. Е. Обоснование состава и технологии пленок лекарственных с анилокаином. *Фундаментальные исследования*. 2014;12-1:158–163. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22677212>

- Alekseeva I. V., Ryumina T. E. The rationale of composition and technology of film drug with anylocaine. *Fundamental research*. 2014;12-1:158-163. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22677212>
74. Moazzez R, Thompson H, Palmer RM, Wilson RF, Proctor GB. et al. Effect of rinsing with ethanol-containing mouthrinses on the production of salivary acetaldehyde. *Eur J Oral Sci*. 2011;119:441-446. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2011.00886.x>
75. Пиекалнитс И. Я., Саввиди Г. Л., Битюков В. В. Результаты комплексного лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени. *Пародонтология*. 2009;4:34-36.
Piekalniks I. Ya., Savvidi G. L., Bitjukov V. V. Results of complex treatment of patients with moderate chronic generalized periodontitis. *Periodontology*. 2009;4:34-36. (In Russ.)
76. Силян А. В., Сатыго Е. А., Шевченко Л. М., Рахматуллин Р. Р. Оценка эффективности применения в стоматологии бальзамов-ополаскивателей и дентальных пластин на основе гиалуроновой кислоты. *Российская стоматология*. 2016;9(4):18-22. <https://doi.org/10.17116/rosstomat20169418-22>
Silin A.V., Satygo E.A., Shevchenko L.M., Rahmatulin R.R. Evaluation of the application in dentistry balm-conditioner and dental plates on hyaluronic acid. *Russian Journal of Stomatology*. 2016;9(4):18-22. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosstomat20169418-22>
77. Feldman D. Polymer History. *Des. Monomers Polym*. 2008;11:1-15. <https://doi.org/10.1163/156855508X292383>
78. Adiguzel Z, Sagnic SA, Aroguz AZ. Preparation and characterization of polymers based on PDMS and PEG-DMA as potentialscaffold for cell growth. *Mater. Sci. Eng. C*. 2017;78:942-948. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.04.077>
79. He Z, Wang N, Mu L, Wang Z, Su J, Chen Y, Luo M, Wu Y, Lan X, Mao J. Porous polydimethylsiloxane films with specific surface wettability but distinct regular physical structures fabricated by 3D printing. *Front. Bioeng. Biotechnol*. 2023;11:1272565. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1272565>
80. Dar A, Faizi S, Naqvi S, Roome T, Zikr-ur-Rehman S, Ali M, Firdous S, Moin ST. Analgesic and antioxidant activity of mangiferin and its derivatives: the structure activity relationship. *Biol Pharm Bull*. 2005;28(4):596-600. <https://doi.org/10.1248/bpb.28.596>
81. Muruganandan S, Lal J, Gupta PK. Immunotherapeutic effects of mangiferin mediated by the inhibition of oxidative stress to activated lymphocytes, neutrophils and macrophages. *Toxicology*. 2005;215(1-2):57-68. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2005.06.008>
82. Wauthoz N, Balde A, Balde ES, Van Damme M, Duez P. Ethnopharmacology of *Mangifera indica* L. bark and pharmacological studies of its main C-glucosylxanthone, mangiferin. *Int J Biomed Pharmacoeut Sci*. 2007;1(2):112-119.
83. Xiao W, Han L, Shi B. Microwave-assisted extraction of flavonoids from *Radix astragali*. *Sep Purif Technol*. 2008;62:614-618. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2008.03.025>
84. Carvalho RR, Pellizzon CH, Justulin JrL, Felisbino SL, Vilegas W, Bruni F, Lopes-Ferreira M, Hiruma-Lima CA. Effect of mangiferin on the development of periodontal disease: involvement of lipoxin A4, anti-chemotactic action in leukocyte rolling. *Chem Biol Interact*. 2009;179(2-3):344-350. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2008.10.041>
85. Gottlieb M, Leal-Campanario R, Campos-Esparza MR, Sánchez-Gómez MV, Alberdi E, Arranz A, Delgado-García JM, Gruart A, Matute C. Neuroprotection by two polyphenols following excitotoxicity and experimental ischemia. *Neurobiol Dis*. 2006;23(2):374-386. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.03.017>
86. Andreu GP, Delgado R, Velho JA, Curti C, Vercesi AE. Iron complexing activity of mangiferin, a naturally occurring glucosylxanthone, inhibits mitochondrial lipid peroxidation induced by Fe²⁺ + -citrate. *Eur J Pharmacol*. 2005;513(1-2):47-55.
87. Muruganandan S, Gupta S, Kataria M, Lal J, Gupta PK. Mangiferin protects the streptozotocin-induced oxidative damage to cardiac and renal tissues in rats. *Toxicology*. 2002;176(3):165-173. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(02\)00069-0](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(02)00069-0)
88. Sánchez GM, Re L, Giuliani A, Núñez-Sellés AJ, Davison GP, León-Fernández OS. Protective effects of *Mangifera indica* L. extract, mangiferin and selected antioxidants against TPA-induced biomolecules oxidation and peritoneal macrophage activation in mice. *Pharmacol Res*. 2000;42(6):565-573. <https://doi.org/10.1006/phrs.2000.0727>
89. García D, Escalante M, Delgado R, Ubeira FM, Leiro J. Anthelmintic and antiallergic activities of *Mangifera indica* L. stem bark components Vimang and mangiferin. *Phytother Res*. 2003;17(10):1203-1208. <https://doi.org/10.1002/ptr.1343>
90. Arakeri G, Rai KK., Hunasgi S. et al. Oral submucous fibrosis: an update on current theories of pathogenesis. *J Oral Pathol Med*. 2017;46(6):406-412. doi: 10.1111/jop.12581
91. Song Z, Yang C, Zhang Y, Zhang Z, Ren T, Zhang X, Li X. Mechanism of mangiferin in the treatment of oral submucous fibrosis based on Gene Expression Omnibus database chip mining combined with network pharmacology and molecular docking. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2024;42(4):444-451. <https://doi.org/10.7518/hxkq.2024.2024050>
92. Núñez Selles AJ, Daglia M, Rastrelli L. The potential role of mangiferin in cancer treatment through its immunomodulatory, anti-angiogenic, apoptotic, and gene regulatory effects. *Biofactors*. 2016;42(5):475-491. <https://doi.org/10.1002/biof.1299>
93. Baghel I, Baghel I, Kumari P, Bharkatiya M, Joshi G, Sakure K, Badwaik H. Nano-delivery Systems and Therapeutic Applications of Phytodrug Mangiferin. *Appl Biochem Biotechnol*. 2024;196(10):7429-7463. <https://doi.org/10.1007/s12010-024-04906-6>
94. Ву Тхи Хонг Ньунг, Морозкина С. Н., Успенская М. В. Создание системы доставки и исследование технологических параметров электроформования для интеграции мангиферина в нановолокна ПВС-хитозан. *Технология текстильной промышленности*. 2022;4(400):215-218. https://doi.org/10.47367/0021-3497_2022_4_215
Vu Tkhi Khong N'ung, Morozkina S. N., Uspenskaya M. V. The development of delivery system and the investigation of the technological parameters of electrospinning for the integration of mangiferin into pva-chitosan nanofibers. *Textile Industry Technology*. 2022;4(400):215-218. (In Russ.) https://doi.org/10.47367/0021-3497_2022_4_215
95. Morozkina SN, Nhung Vu TH., Generalova YE, Snetkov PP, Uspenskaya MV. Mangiferin as New Potential Anti-Cancer Agent and Mangiferin-Integrated Polymer Systems-A Novel Research Direction. *Biomolecules*. 2021;11(1):79. <https://doi.org/10.3390/biom11010079>

Вклад авторов

Концепция статьи — З. Ф. Хараева, Г. С. Мальцева, Э. К. Азаматова
Написание текста — З. Ф. Хараева, Г. С. Мальцева, Э. К. Азаматова, С. Н. Морозкина
Сбор и обработка материала — С. Н. Морозкина, Л. З. Блиева
Обзор литературы — З. Ф. Хараева, С. Н. Морозкина, Э. К. Азаматова
Редактирование — З. Ф. Хараева, Г. С. Мальцева, Э. К. Азаматова
Утверждение окончательного варианта статьи — все авторы

Contribution of authors

Concept of the article — Z. F. Kharaeva, G. S. Mal'tseva, E. K. Azamatova

Text writing — Z. F. Kharaeva, G. S. Mal'tseva, E. K. Azamatova, S. N. Morozkina

Collection and processing of material — S. N. Morozkina, L. Z. Blieva

Literature review — Z. F. Kharaeva, S. N. Morozkina, E. K. Azamatova

Editing — Z. F. Kharaeva, G. S. Mal'tseva, E. K. Azamatova

Approval of the final version of the article — all authors

Информация об авторах

Морозкина Светлана Николаевна — кандидат химических наук, старший научный сотрудник, Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова (360004, Российская Федерация, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173); Morozkina.Svetlana@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0122-0251>

Блиева Лариса Заурбековна — кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова (360004, Российская Федерация, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173); mouette@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0005-3007-9412>

Хараева Заира Феликсовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова (360004, Российская Федерация, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173); irafe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0000-0000-000X>

Мальцева Галина Семеновна — доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); g.s.maltseva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0670-9566>

Азаматова Элеонора Камильевна — кандидат медицинских наук, врач-оториноларинголог, Республиканская детская клиническая больница (360000, Российская Федерация, Нальчик, ул. Шогенова, д. 4); elazamatova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-00034509-0129>

Information about authors

Svetlana N. Morozkina — Candidate of Sciences (Chem.), Senior Researcher, Berbekov Kabardino-Balkarian State University (173, Chernyshevsky str., Nalchik, Russian Federation, 360004); Morozkina.Svetlana@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0122-0251>

Larisa Z. Blieva — Candidate of Sciences (Biol.), Associate Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Berbekov Kabardino-Balkarian State University (173, Chernyshevsky str., Nalchik, Russian Federation, 360004); mouette@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0005-3007-9412>

Zaira F. Kharaeva — Doctor of Sciences (Med.), Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Berbekov Kabardino-Balkarian State University (173, Chernyshevsky str., Nalchik, Russian Federation, 360004); irafe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0000-0000-000X>

Galina S. Mal'tseva — Doctor of Sciences (Med.), Professor, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Nose, Throat and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 190013); g.s.maltseva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0670-9566>

Eleonora K. Azamatova — Candidate of Sciences (Med.), Otolaryngologist, Republican Children's Clinical Hospital (4, Shogenova str., Nalchik, 360000, Russian Federation, 4); elazamatova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-00034509-0129>

Поступила / Received 30.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 01.07.2025

Принята в печать / Accepted 07.07.2025