

## ОБЗОР

### ФАКТОРЫ ВАРИАбельНОСТИ СОСТАВА СМЕШАННОЙ СЛЮНЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.А. Сарф, Л.В. Бельская\*

Омский государственный педагогический университет,  
644099, Омск, набережная имени Тухачевского, 14; \*эл. почта: belskaya@omgpu.ru

Изучение состава слюны широко привлекает внимание исследователей, и количество работ в этом направлении растёт. Однако влияние отдельных факторов на состав слюны изучено недостаточно. Ограничение применения слюны как биологической жидкости для клинической лабораторной диагностики может быть связано с тем, что нет стандартизированных методик преаналитического этапа, а также с отсутствием референсных значений биохимических параметров с учётом ряда факторов, оказывающих воздействие на состав и свойства слюны. В настоящем обзоре представлен анализ литературных данных факторов, влияющих на состав слюны. Влияние факторов на состав слюны связывают с нарушением функций слюнных желёз, изменением скорости саливации, вязкости слюны, сухости во рту, баланса рН и электролитного состава, что приводит к нарушению гомеостаза всей полости рта.

**Ключевые слова:** слюна; состав; биохимия; факторы; вариабельность

**DOI:** 10.18097/PBMCR1574

#### ВВЕДЕНИЕ

Гомеостаз ротовой полости зависит не только от функционирования тканей, анатомических образований, особенностей состава крови, но и от состава и свойств смешанной слюны. Слюна является важнейшей из биологических жидкостей полости рта, характеризующейся множеством функций; она имеет высокий потенциал для диагностики и мониторинга системных заболеваний организма, поскольку в последнее время полученные результаты всё чаще используются в других областях здравоохранения [1, 2]. Исследование слюны по многим клинико-биохимическим показателям имеет преимущества по сравнению с рутинными методами лабораторной диагностики крови. Данный биоматериал может широко применяться при гигиенических, токсикологических, иммунологических исследованиях, а также для изучения фармакодинамики лекарственных средств и в специальных научных целях. Анализ смешанной слюны на соответствующие биомаркеры ряда заболеваний и патологий способен открыть новые возможности её использования [3–5].

Ограничение применения слюны как биологической жидкости для клинической лабораторной диагностики может быть связано с тем, что до сих пор нет стандартизированных методик преаналитического этапа, а также отсутствуют референсные значения биохимических параметров с учётом ряда факторов, оказывающих воздействие на состав и свойства слюны. Стандартизация протоколов сбора, обработки и анализа образцов имеет решающее значение для обеспечения воспроизводимости и сопоставимости данных между исследованиями [6]. На состав слюны могут влиять

различные факторы: циркадный ритм, определяющий объём слюны и её количественный и качественный состав, возраст, пол, система питания, гигиена полости рта, гормональные изменения и многое другое [7–9]. Поскольку состав слюны подвергается как количественным, так и качественным изменениям, что и обуславливает принципиальное отличие от плазмы крови, то необходимо своевременно учитывать воздействие определённых факторов на состав слюны для точной интерпретации полученных результатов. Так, с большой вероятностью установлено, что некоторые системные заболевания, медицинские препараты и психотропные вещества, влияющие на центральную и периферическую нервную системы, а также неблагоприятная окружающая среда, способны изменять состав слюны [10, 11]. Таким образом, слюна имеет диагностический потенциал, прогностическую ценность и значение для мониторинга лечения, а также возможность интеграции некоторых показателей слюны для улучшения ухода за пациентами и развития подходов персонализированной медицины [12–15].

Целью данной работы были оценка изменений количественных и качественных характеристик слюны при воздействии различных факторов и определение взаимосвязи состава слюны с физиологическими и патологическими процессами в организме.

#### 1. ПОЛОВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТАВА СЛЮНЫ

##### 1.1. Влияние пола

При применении смешанной слюны в исследованиях для правильной и корректной интерпретации полученных диагностических



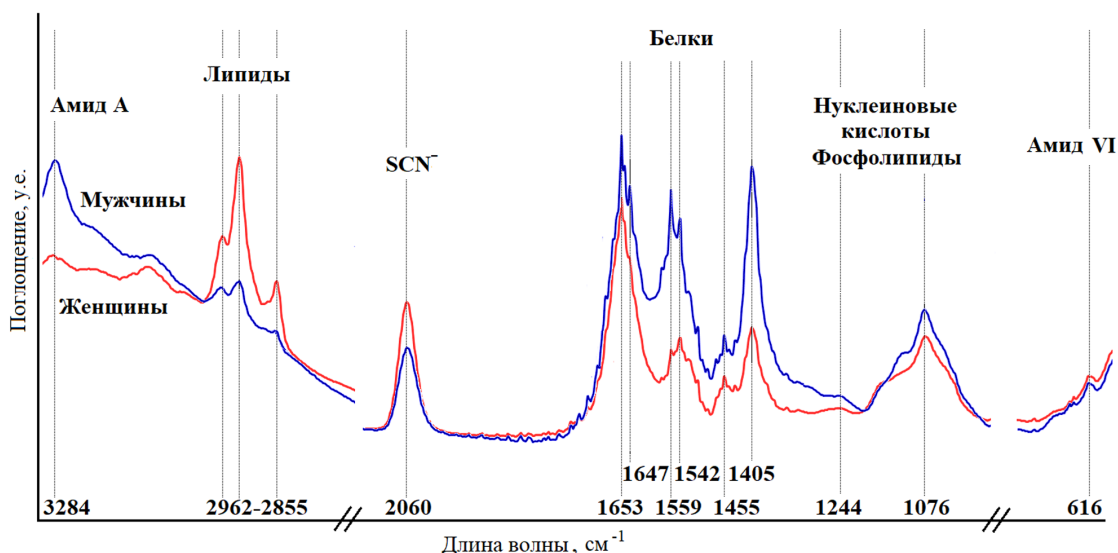


Рисунок 1. Пример ИК-спектра слюны мужчин и женщин [18].

результатов необходимо учитывать возможные различия в составе слюны в зависимости от пола пациента. Определённые различия в составе слюны могут быть связаны со скоростью саливации. Так, Ipoue и соавт. показали, что скорость саливации слюны у женщин значительно ниже, чем у мужчин, поскольку их подчелюстные железы, откуда в основном и поступает нестимулированная слюна, намного меньше, чем у мужчин [16]. Buchan и соавт. обнаружили спектральные различия слюны у мужчин и женщин [17]. Показано, что мужские КР-спектры отличаются от женских повышением интенсивности полос поглощения  $630\text{ см}^{-1}$ ,  $760\text{ см}^{-1}$  и  $1003\text{ см}^{-1}$ , при этом женские спектры демонстрируют повышенный отклик в полосах  $855\text{ см}^{-1}$ ,  $1300\text{ см}^{-1}$  и  $1400\text{ см}^{-1}$ . Интенсивность полосы поглощения при  $630\text{ см}^{-1}$ , приписываемой фенилаланину, снижается в женских спектрах, где обычно идентифицируются такие метаболиты слюны, как таурин и лактат. Полоса поглощения при  $1340\text{ см}^{-1}$ , связанная с коллагеном, имеет более высокую интенсивность у женщин, чем у мужчин, что связывают с различием гормонального статуса. Показан также небольшой сдвиг в области амида III ( $1205\text{--}1300\text{ см}^{-1}$ ), показывающий, что состав слюны у мужчин и женщин отличается. Bel'skaya и соавт. провели сравнение характеристик инфракрасных (ИК) спектров слюны здоровых добровольцев в зависимости от пола и возраста [18]. Показано, что статистически достоверные отличия между мужчинами и женщинами наблюдаются для полос поглощения белков и липидов. При этом интенсивность полос поглощения белков и нуклеиновых кислот выше для мужчин, тогда как интенсивность полос поглощения липидов выше в группе женщин (рис. 1). Установлено, что корреляционные взаимосвязи характеристик спектров и возраста выражены слабо. Таким образом, при формировании критериев нормы и патологии по слюне необходимо учитывать пол обследуемых, тогда как строгих требований к учёту возрастной периодизации не предъявляется.

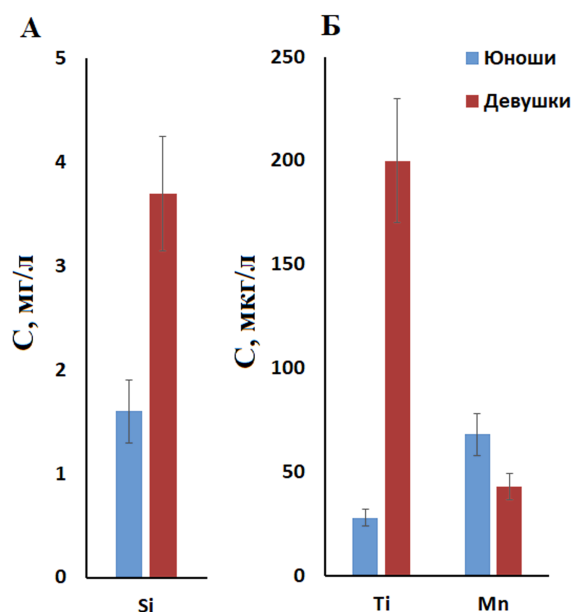


Рисунок 2. Концентрации Si, Ti и Mn в слюне юношей и девушек. С – концентрация микроэлементов. Рисунок подготовлен с использованием данных [20].

Minty и соавт. при исследовании гендерных различий в составе слюны у мужчин были выявлены более высокие уровни холестерина ( $0,71\pm 0,26\text{ ммоль/л}$  и  $0,40\pm 0,27\text{ ммоль/л}$ ,  $p = 0,0329$ ), свободных жирных кислот ( $0,25\pm 0,18\text{ ммоль/л}$  и  $0,08\pm 0,06\text{ ммоль/л}$ ,  $p = 0,0049$ ) и триглицеридов ( $0,24\pm 0,15\text{ ммоль/л}$  и  $0,09\pm 0,04\text{ ммоль/л}$ ,  $p = 0,0060$ ), чем у женщин [19]. Рядом авторов показано статистически значимое различие концентрации макро- и микроэлементов (Si, Ti и Mn) в слюне молодых людей и девушек. Это различие продемонстрировано на примере экспериментального распределения логарифма содержания Si в слюне для подгруппы молодых людей и девушек. Похожее различие наблюдается для концентрации Ti, в то время как для Mn среднее содержание меньше в слюне девушек, чем молодых людей (рис. 2) [20].

Минеральный состав зависит от пола. Так, статистически достоверные отличия выявлены между мужчинами и женщинами для рН, концентрации неорганического фосфора, а также Са/Р-коэффициента. В околосуточной динамике рН слюны и Са/Р-коэффициента проявляются максимумы в 9 ч утра и 15–18 ч вечера. В целом, рН слюны женщин в течение суток выше, чем у мужчин, однако в обоих случаях полученные значения соответствуют диапазону нормальных [21]. Как следствие, в группе женщин минерализующие свойства слюны выше. Гендерные различия в разнообразии микробиоты слюны могут быть вызваны эндокринной системой, особенно данные изменения могут наблюдаться в период полового созревания [22, 23].

### 1.2. Влияние возраста

С возрастом у людей изменяются скорость, объём и состав слюны [24]. Гистоморфометрические исследования здоровых тканей слюнных желёз выявили уменьшение количества ацинарных клеток в зависимости от возраста. Показано, что, несмотря на потерю ацинарных клеток, существует секреторный резерв для поддержания функции слюнной железы, что потенциально объясняет изменения слюны с возрастом [25, 26]. Методами рамановской спектроскопии показано, что как лизин ( $1003 \text{ см}^{-1}$ ), так и глицин ( $1327 \text{ см}^{-1}$ ) являются наиболее распространёнными аминокислотами в слюне, и их концентрация увеличивается у мужчин и женщин с возрастом [17]. Nagler и соавт. обсуждают различия в размере слюнных желёз и их влияние на компоненты слюны в процессе старения как у мужчин, так и у женщин [27]. Пожилые пациенты, как правило, часто страдают ксеростомией, вызывающей сухость во рту и влияющей на выработку слюны и речь, вызывая инфекции полости рта и кариес зубов. Отмечены изменения интенсивности, наблюдаемые в пиках  $630 \text{ см}^{-1}$  и  $1003 \text{ см}^{-1}$  между группами 20–30 лет и старше 56 лет, которые указывают на то, что концентрация связанных аминокислот уменьшается с увеличением возраста [27]. Это объясняется снижением скорости выделения слюны с возрастом и, как следствие, снижением концентрации аминокислот [17]. Кроме того, наблюдается сильное изменение интенсивности пика липидов между возрастными классами с более высокой реакцией в группе 56 и старше при  $1076 \text{ см}^{-1}$ , что связывают с гипофункцией слюнных желёз у пожилых людей при потере ацинарных клеток и увеличении жировой и фиброзно-мышечной ткани, как в околоушных, так и в подчелюстных железах [25, 28]. Гистопатологические образцы слюнных желёз молодых людей показывают более ровную и компактную долевою структуру с однородным видом паренхиматозных элементов по сравнению с таковыми у пожилого человека [29]. Кроме того, с возрастом количество гликопротеинов слюны увеличивается. Sun и соавт. было обнаружено, что N-гликопротеины связаны с врождённым иммунитетом, который человек вырабатывает

в течение жизни против микроорганизмов для защиты полости рта [30].

У женщин скорость слюноотделения снижается в постменопаузе под влиянием эстрогена на метаболем слюны [28]. Авторами отмечено, что значения рН слюны у женщин значительно ниже в постменопаузе. В норме рН слюны составляет 6–7, однако он может варьировать в пределах от 5,3 до 7,8 [31]. Изменение рН слюны и скорости саливации приводят к нарушению свойств буферной системы. Следует учесть, что в определённые периоды жизни некоторые изменения в составе слюны происходят постепенно, в то время как другие — быстро (например, в неонатальный период, в период полового созревания и менопаузы). Кроме того, уровни половых гормонов, таких как дегидроэпиандростерон (ДГЭА), тестостерон и прогестерон, изменяются в период адренархе и полового созревания [32].

Здоровый человек имеет 250–300 резидентных штаммов микробиома в своей слюне, которая содержит более 700 видов бактерий. Среди важных групп бактерий, обнаруженных в слюне — *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Fusobacterium*, *Actinobacteria* и др. [33]. При этом *Lactobacilli* являются основной группой микроорганизмов слюны. Наблюдаются отличия в микробиоме слюны в пожилом возрасте [32, 33]. В группе пожилых людей отмечено относительное увеличение *Porphyromonas endodontalis* и *Alloprevotella tanneriae*, *Filifactora locis*, *Treponema sp.*, *Lautropia mirabilis* и *Pseudopropionibacterium sp. HMT\_194* [34]. В полости рта людей старше 65 отмечены изменения в слизистой оболочке, иммунной функции и слюноотделении, обусловленные эндогенными факторами [34]. Другая возможная причина возрастных различий в составе слюны — полипрагмазия или высокий уровень потребления лекарственных препаратов [35]. Было обнаружено, что бактериальный состав в микробиоме слюны у молодежи более разнообразен по сравнению с таковым у взрослых [36]. Микробиом слюны взрослых был в основном ответственен за влияние на здоровье полости рта, в то время как у молодых людей за массу тела [32].

Показаны изменения с возрастом в концентрации цитокинов слюны: концентрация большинства цитокинов в слюне положительно коррелировала с возрастом и наличием патологий полости рта (гингивит и кариес), а также отрицательно коррелировала со слюноотделением [37]. Содержание альбумина и железа в слюне возрастных пациентов увеличивается при одновременном уменьшении рН. Для женщин характерна корреляция между содержанием кальция и магния, тогда как для мужчин содержание кальция коррелирует с неорганическим фосфором, что можно объяснить гендерной спецификой обменных процессов в организме человека [21]. Таким образом, для разных возрастных групп следует применять разные референсные диапазоны концентраций биохимических параметров слюны.

### 1.3. Гормональный статус

Эндокринные изменения у человека влияют на электролитный состав, рН и скорость слюноотделения. Так, авторы отмечают, что уровень эстрогена влияет на секрецию слюны [38]. Обнаружение эстрогеновых рецепторов  $\beta$  (ER  $\beta$ ) в ацинарных и протоковых клетках слюнных желёз подтверждает, что эстрогены регулируют физиологию этих тканей, влияя на секрецию и состав слюны, в том числе бактериальный [39, 40]. Исследования показывают, что защитный эффект эстрадиола зависит от подтипа рецептора эстрогена; это позволяет предположить, что специфическая для тканей экспрессия определённых рецепторов половых стероидов способствует восприимчивости к бактериальным инфекциям [41].

Наиболее подвержены влиянию гормональных изменений на состав слюны женщины в период менопаузы: наблюдается изменение рН слюны за счёт снижения уровня эстрогена, что может привести к сухости во рту, воспалению и повышенному риску инфекций [42].

## 2. ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ

Время и биологические ритмы влияют на концентрации определённых аналитов во многих биологических жидкостях. Поэтому время сбора биологического материала должно быть регламентировано, чтобы исследователи могли корректно интерпретировать полученные результаты анализов. Различные биологические системы следуют и изменяются в соответствии с хорошо известными суточным, циркадным, инфраничным и ультрациркадным ритмами [43, 44]. Так, мелатонин и кортизол являются примерами гормонов, которые следуют суточным или циркадным ритмам с периодичностью приблизительно 24 ч. Примером распространённого инфраничного ритма, влияющего на колебания уровня прогестерона и эстрадиола у женщин, является менструальный цикл с периодичностью приблизительно 28 дней. Наиболее изученным гормоном, подверженным данным изменениям, является кортизол; кроме того, чувствительными также могут быть ДГЭА и тестостерон [44]. В исследовании Shang и соавт. отмечено, что при условии приёма пищи в течение 24 ч впервые обнаружены циркадные изменения уровня грелина (орексигенный гормон) в слюне здоровых мужчин и женщин. Так пиковые значения приходятся на 03:00, далее они снижаются к 06:00 [45]. Lozano и соавт. не обнаружили значимых циркадных колебаний уровня кальция, фосфата, перекиси водорода и общего белка [46]. Однако лактат, нитрат, нитрит, аммоний и глюкоза демонстрировали значительные циркадные колебания с выраженными пиками в определённые периоды времени. Хотя циркадный ритм оказывал ограниченное влияние на общий биохимический профиль слюны, отдельные аналиты демонстрировали значительные колебания [46]. При анализе слюны у пациентов детского возраста важно учитывать, что акрофазы

выделения ионов натрия регистрируются в ночное время. Концентрация ионов калия, напротив, достигает максимума в дневное время у детей 4 и 5 лет и в утренние часы у детей 6 и 7 лет [47]. У взрослых добровольцев экспериментально установлено, что в дневное время суток значение коэффициента Na/K не превышает среднего значения. Выявленные особенности динамики Na/K обусловлены снижением уровня натрия и повышением концентрации калия, что может являться результатом выраженного напряжения симпатoadренальной системы. Снижение экскреции натрия со слюной в утренние часы может свидетельствовать о переходе организма от пассивного к активному функционированию, характеризующемуся повышением уровня метаболических процессов, усилением гормональной активности и тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы [21]. Таким образом, при анализе слюны крайне важно понимать её возможные изменения в течение суток и грамотно планировать время забора проб для получения точных выводов о природе интересующего биомаркера и обеспечения эффективности измерений.

## 3. ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ

Вид и частота тренировок, физическое состояние и общее состояние здоровья спортсменов могут влиять на уровень гормонов, иммуноглобулинов и ферментов слюны [48]. При сборе образцов для анализа целесообразно задокументировать интенсивные физические нагрузки накануне сдачи анализа или по возможности воздержаться от них, поскольку физическая активность может стимулировать выработку и секрецию таких гормонов, как кортизол и тестостерон [49]. Уровень физической подготовки человека и количество выполняемых упражнений могут определять степень повышения уровня этих гормонов. Рядом авторов определено, что физические нагрузки достоверно повышали концентрацию общего белка в слюне (до нагрузки  $0,83 \pm 0,27$  мг/мл, после нагрузки  $1,10 \pm 0,58$  мг/мл) и рН слюны спортсменов (до нагрузки  $7,53 \pm 0,33$ , после нагрузки  $7,89 \pm 0,26$ ) [48–50]. Активность каталазы в слюне достоверно повышается лишь после аэробной физической нагрузки в отличие от анаэробной. Биолюминесцентный показатель слюны растёт у спортсменов, занятых аэробной физической нагрузкой по сравнению с анаэробной [49]. Физические упражнения являются мощным стимулом для секреции окситоцина и кортизола, как в слюне, так и в моче [52]. Продолжительность и, вероятно, интенсивность упражнений влияют на секреторные реакции надпочечников кортизола, что отражается на его содержании в слюне.

Лактат является важным источником энергии для метаболизма скелетных мышц. Измерение концентрации лактата в крови дает информацию об изменениях в гликолизе и мощности анаэробной работы [53]. Лактат в слюне, возможно, образуется путём пассивной диффузии из слюнных желёз и крови [54]. Было высказано предположение,

что лактат слюны увеличивается из-за увеличения концентрации лактата в крови, что приводит к увеличению проницаемости барьера кровь-слюна во время упражнений, эти данные можно использовать для оценки возможности перетренированности [55]. Отмечается различная реакция у мужчин и женщин на постоянную физическую нагрузку [56]. У женщин в слюне наблюдалась тенденция к увеличению концентрации секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и  $\alpha$ -амилазы во время физической нагрузки [57].

#### 4. ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ

Сигаретный дым содержит большое количество опасных химических веществ (радикалы, альдегиды, изопрен, нитробензол, ацетон, изопреноиды, пирен, бензапирен, нафтолы, нафталены и др.), многие из которых являются канцерогенами. Результаты исследований показывают, что при курении табака у молодых людей ухудшаются функции слюны, создаются условия для возникновения и развития различных патологических процессов в полости рта [58–60]. Тиоцианаты (SCN, роданиды) поступают в слюну из сыворотки крови и образуются при участии роданезы из синильной кислоты. В слюне они окисляются до гипотиоцианатов и других производных, участвующих совместно с лактопероксидазой в защитных реакциях слюны. В слюне курильщика преобладает повышенное содержание тиоцианатов, а так как они образуются из синильной кислоты, которая в большом количестве содержится в табачном дыме, это приводит к повышенному образованию роданидов [61]. В норме при окислении тиоцианаты принимают участие в защитных реакциях слюны, но при повышенных содержаниях способствуют сдвигу рН, окисляя слюну. Концентрация сфинголипидов и церамидов в слюне курильщика была значительно ниже, чем у некурящих. Более того, у курильщика традиционных сигарет наблюдались более высокие уровни 4-гидроксиноненаля и малонового диальдегида, как в стимулированной, так и в нестимулированной слюне по сравнению с некурящими, концентрация же липидов слюны понижалась [62, 63]. Курение влияет на жирнокислотный состав общих глицерофосфолипидов слюны и основных классов фосфолипидов (фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина) (табл. 1) [62].

Как правило, наблюдается значительное снижение содержания ненасыщенных жирных

кислот в фосфолипидах курильщика: радикалы, содержащиеся в сигаретном дыме, снижают содержание полиненасыщенных жирных кислот в клеточных мембранах и могут влиять на физико-химические свойства слюны [64]. Подвержен изменению также состав микробиома слюны, что приводит к большему расходу тирозина и триптофана, при этом содержание данных аминокислот снижается [65]. Нарушение свойств слюны при курении зачастую приводит к заболеваниям полости рта (например, пародонтит), что способствует созданию среды полости рта, где размножаются грамположительные факультативные анаэробы и бактерии, разрушающие аминокислоты, такие как *Prevotella* [61, 66].

#### 5. ПИТАНИЕ

Слюна оказывает значительное влияние на колонизацию и очищение от микроорганизмов и играет важную роль в физической, химической и иммунологической защите полости рта; в связи с этим её рассматривают в качестве резервуара для микробиоты полости рта [67, 68]. Можно предположить, что, поскольку ротовая полость является входными воротами для поступления пищи в организм, рацион человека должен влиять на состав микробиома полости рта. При этом слюна является буферной системой, за счёт чего поддерживается рН в пределах нейтрального значения. Это обеспечивает стабильную среду для бактерий полости рта при отсутствии возмущающих внешних факторов. Приём пищи сопровождается жеванием и стимуляцией слюноотделения, пища фактически находится во рту лишь ограниченное время в течение дня [69]. Тем не менее, потребление продуктов с высоким содержанием сахара, обеспечивает благоприятную среду для бактерий, что приводит к дисбалансу микробиома в полости рта [70]. Ряд авторов отмечает воздействие степени минерализации питьевой воды на буферную ёмкость слюны, так как минералы, особенно фосфаты и карбонаты, содержащиеся в воде, входят в состав основных буферных систем ротовой жидкости [71]. Полученные из пищи простые углеводы являются основным субстратом для бактерий полости рта, особенно для стрептококков и лактобактерий, что приводит к дисбалансу микробиома полости рта [72]. В результате бактериального гликолиза образуется большое количество органических кислот (молочная, масляная,

Таблица 1. Жирнокислотный состав (в процентах от общего содержания жирных кислот) фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина и общего липидного фосфора у курильщика и некурящих (адаптировано из [62])

| Жирные кислоты | Фосфатидилхолин |          | Фосфатидилэтаноламин |          | Общий липидный фосфор |          |
|----------------|-----------------|----------|----------------------|----------|-----------------------|----------|
|                | Некурящие       | Курящие  | Некурящие            | Курящие  | Некурящие             | Курящие  |
| 14:00          | 6,7±0,9         | 8,0±0,9  | 12,5±0,6             | 5,0±0,9  | 4,8±0,6               | 5,2±1,0  |
| 16:00          | 31,5±2,5        | 25,2±2,8 | 30,7±1,9             | 13,5±0,6 | 27,1±1,2              | 19,5±1,0 |
| 16:1, n-7      | 11,1±0,8        | 11,0±0,9 | 12,0±0,8             | 11,1±0,8 | 11,1±0,8              | 14,7±0,8 |
| 18:00          | 15,2±1,1        | 23,0±1,8 | 18,0±3,6             | 25,3±2,6 | 17,1±1,6              | 24,3±1,5 |
| 18:1, n-9      | 9,1±0,8         | 15,2±1,1 | 12,1±0,9             | 11,1±0,8 | 12,4±0,9              | 15,2±1,1 |
| 18:3, n-3      | 25,0±1,3        | 9,1±0,8  | 19,5±1,0             | 29,1±1,3 | 16,8±1,5              | 17,2±1,6 |
| 20:00          | 4,7±0,8         | 6,7±0,8  | 3,3±0,5              | 3,6±0,3  | 4,6±0,5               | 4,3±0,5  |

пропионовая, уксусная и др.), которые являются поверхностно-активными веществами и снижают поверхностное натяжение ротовой жидкости [73, 74]. Частые перекусы приводят к кратковременному увеличению скорости саливации [75]. Таким образом, рацион с высоким содержанием сахара может гликолитическим путём, производя кислоты, приводить к изменению pH слюны. Более того, pH слюны изменяется в течение дня: утром значения pH ниже ( $6,74 \pm 0,19$ ), чем в середине дня ( $6,89 \pm 0,14$ ), к вечеру оно повышается ( $7,05 \pm 0,13$ ), затем вновь снижается во время сна ( $6,66 \pm 0,20$ ) [76, 77]. Происходит изменение этого показателя и в связи с приёмом пищи: pH повышается во время еды из-за увеличения скорости слюноотделения и понижается после приёма пищи. Восстанавливается среднее значение pH через 1–2 ч.

Поэтому важен контроль сроков сбора образцов в зависимости от потребления пищи при исследованиях микробиома и биохимических параметров слюны.

## 6. ИЗМЕНЕНИЕ СОСТАВА СЛЮНЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ПРИЁМЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Наличие сопутствующих патологий в организме может приводить к изменениям в составе и свойствах слюны, что влечет за собой снижение очищающей способности слюны, ухудшение её противомикробной, буферной, реминерализующей функций [78]. Есть данные о том, что неблагоприятные гормональные, микрососудистые и нейрональные изменения при плохо контролируемом диабете могут способствовать гипофункции слюнных желёз [79]. Органическое повреждение слюнных желёз, вызванное приёмом лекарств или заболеванием, а также нарушение нервных путей могут привести к сухости во рту. Например, некоторые антихолинергические препараты (антигистаминные препараты, спазмолитики, антидепрессанты) могут блокировать связывание ацетилхолина с мускариновыми рецепторами в слюнных железах [80]. При некоторых заболеваниях, таких как синдром Шегрена, могут повреждаться протоковые и ацинарные клетки слюнных желёз, что влияет на секрецию слюны [81, 82].

### 6.1. Заболевания полости рта

Диагностический и прогностический потенциал саливадиагностики активно изучается применительно к воспалительным и неопластическим заболеваниям кариеса, пародонта и слизистой оболочки полости рта, а также многим системным заболеваниям различного генеза [83].

**6.1.1. Кариес.** Кариес — самое распространённое заболевание полости рта, которое в основном вызывается нарушением баланса микробиома [84]. В среде с низким уровнем pH увеличивается количество ацидогенных и ацидофильных бактерий, и эти смешанные сообщества могут вызывать кариес за счёт выработки кислоты, образования прочной биоплёнки и деминерализации зубной эмали.

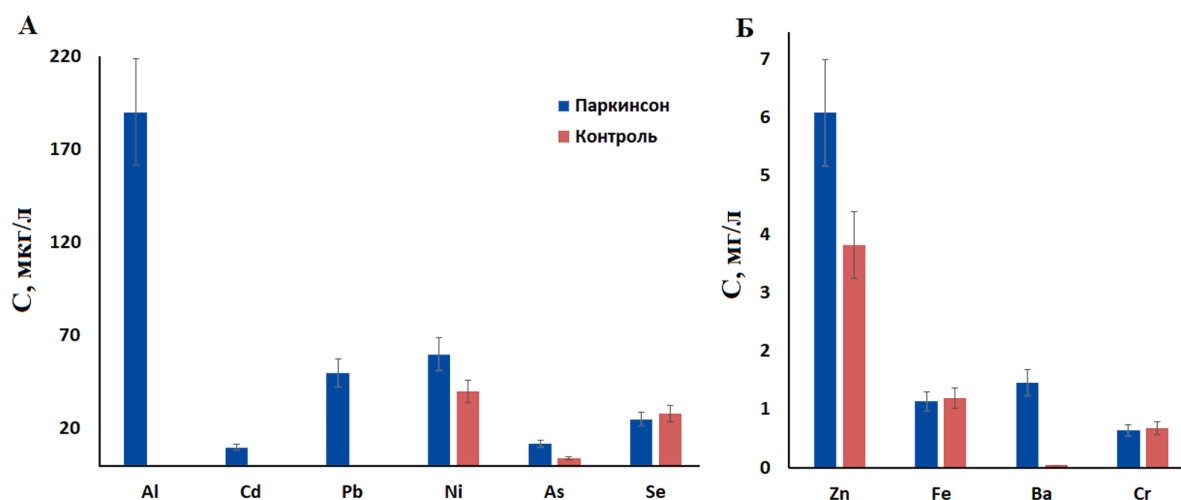
Показано, что у детей с кариесом микробиом полости рта отличается от микробиома здоровых детей [85, 86]. Кариес не вызван изолированным организмом, таким как *Streptococcus mutans*, а имеет более полимикробную природу. Потенциальным фактором развития кариеса является увеличение численности бактерий *Bifidobacterium*, *Veillonella*, *Granulicatetta*, *Scardovia*, *Fusobacterium*, *Prevotella* и *Actinomyces* [85, 86]. При кариесе значительно снижается количество всех электролитов — ионов водорода, кальция, фосфат-ионов. Их отрицательная динамика соответствует возрастанию степени поражённости кариесом и увеличению количества удалённых зубов. Снижение pH и указанных электролитов более чем в 2 раза нарушает минерализующий потенциал слюны и преобразует его в деминерализующий [87]. При кариесе в слюне увеличивается концентрация специфических белков слюны, таких как белки кератина 3 и муцина 21 [88, 89].

**6.1.2. Заболевания пародонта.** Заболевания пародонта (пародонтит, пародонтоз) занимают одно из ведущих мест среди причин необратимой потери зубов, особенно у людей пожилого и старческого возраста [90–92]. Ряд цитокинов и факторов роста участвует в стимуляции регенерации соединительной ткани и слизистой оболочки полости рта. Так, в тканях пародонта обнаружено почти 40 цитокинов, в том числе интерлейкины, нейротрофические факторы и различные факторы роста (VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), тромбодитарный фактор роста, плацентарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов и др.) [93]. При этом содержание большинства цитокинов значительно увеличивается в слюне пациентов с пародонтитом по сравнению со здоровым контролем: при пародонтите наблюдается повышенный уровень провоспалительных цитокинов, что смещает баланс между про- и противовоспалительными цитокинами в сторону локального воспаления [94]. VEGF является одним из наиболее мощных факторов роста, регулирующим пролиферацию клеток эндотелия и участвующим в образовании сосудистой сети: воспалительные заболевания пародонта сопровождаются снижением уровня VEGF в слюне [95].

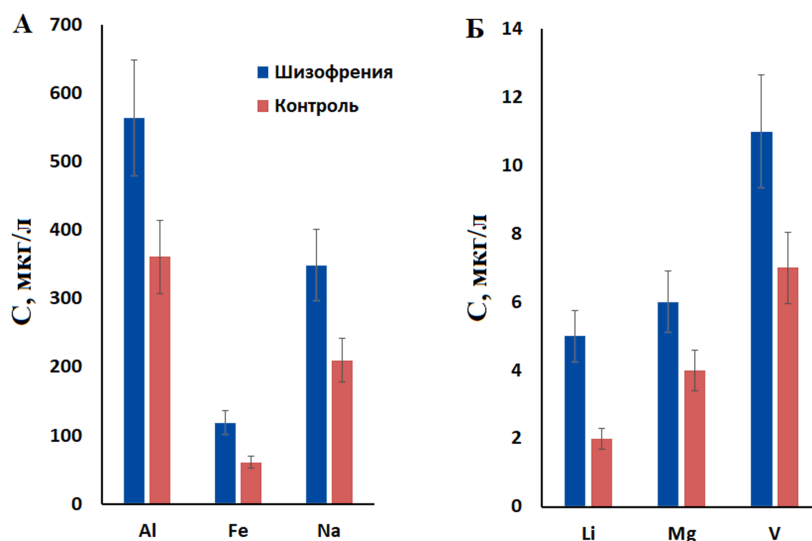
### 6.2. Системные заболевания

**6.2.1. Нейродегенеративные заболевания.** Выполнен анализ микроэлементного состава слюны у пожилых пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, в частности, с болезнью Паркинсона. Установлено повышение содержания алюминия, кадмия, свинца, бария, никеля, мышьяка и цинка, а также понижение содержания железа, хрома и селена в группе пациентов с болезнью Паркинсона (рис. 3) [96].

В исследовании состава слюны у мужчин с шизофренией было обнаружено значительное увеличение концентрации алюминия, железа, лития, магния, натрия и ванадия по сравнению с контрольной группой. Отмечено, что необходимо также учитывать элементный состав лекарств, принимаемых пациентами с шизофренией (рис. 4) [97].



**Рисунок 3.** Микроэлементный состав слюны пациентов с болезнью Паркинсона по сравнению с контрольной группой: А – Al, Cd, Pb, Ni, As и Se; Б – Zn, Fe, Ba и Cr. С – концентрация микроэлементов. Рисунок подготовлен по данным [96]. Цветной вариант рисунка доступен в электронной версии журнала.



**Рисунок 4.** Микроэлементный состав слюны пациентов с шизофренией по сравнению с контрольной группой: А – Al, Fe и Ni; Б – Li, Mg и V. С – концентрация микроэлементов. Рисунок подготовлен по данным [97]. Цветной вариант рисунка доступен в электронной версии журнала.

### 6.2.2. Заболевания сердечно-сосудистой системы.

При сердечно-сосудистой патологии (ССП) происходит нарушение концентрации сиртуинов в слюне. Сиртуины (Sirt) являются высококонсервативными гистондеацетилазами, играющими важную роль в поддержании гомеостаза клеток сердечно-сосудистой системы [98, 99]. Установлено участие сиртуинов в образовании гетерохроматина, сайленсинге транскрипции, регуляции ионных каналов и модуляции окислительно-восстановительных процессов [100]. У пациентов среднего и пожилого возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС) концентрация Sirt1, Sirt3, Sirt6, Sirt7 в слюне снижается в 1,4–4,2 раза по сравнению с контрольной группой. Кроме того, у пожилых пациентов с ИБС отмечено достоверно более выраженное снижение концентрации сиртуинов в слюне по сравнению с лицами среднего возраста [101]. Наличие артериальной гипертензии (АГ) может снижать рН и повышать вязкость слюны у пациентов, что впоследствии приводит к изменению качества и

количества секретируемой слюны и влияет на здоровье полости рта и качество жизни пациента [102]. Ряд авторов показывает изменения микробиоты полости рта при наличии ССП. Микробиота полости рта тесно связана с АГ, вероятно, посредством передачи микроорганизмов из полости рта в кишечник. Эктопическая колонизация кишечника *Veillonella*, выделенной из слюны, может усугубить АГ [103].

**6.2.3. Сахарный диабет.** Сахарный диабет — неинфекционное хроническое метаболическое заболевание, характеризующееся нарушением действия инсулина, его секреции или обоих этих процессов. Недостаток инсулина приводит к нарушению обмена углеводов, белков и жиров. В развитии сахарного диабета играют роль генетические и средовые факторы [104]. Снижение секреции инсулина, снижение утилизации глюкозы или усиление глюконеогенеза в конечном итоге приводят к гипергликемии и патологическим изменениям в различных органах, в том числе

в полости рта [105, 106]. Осложнения, возникающие в полости рта из-за сахарного диабета, являются результатом плохой функции нейтрофилов, микроангиопатии, нейропатии, снижения синтеза коллагена и снижения активности коллагеназы [107]. У пациентов с диабетом отмечено значительное повышение концентрации глюкозы ( $11,00 \pm 2,00$  мг/дл, в контроле  $3,00 \pm 0,03$  мг/дл) мочевины ( $27,0 \pm 1,0$  мг/дл, в контроле  $17,0 \pm 1,0$  мг/дл) и IgA (238 мкг/мл, в контроле 103 мкг/мл) в слюне, а общий уровень белка был значительно ниже ( $0,30 \pm 0,03$  мг/дл, в контроле  $2,00 \pm 0,10$  мг/дл) [108]. Эти результаты, вероятно, связаны с повышенным уровнем специфических антител к *S. mutans* и антиинсулиновых антител, которые также наблюдались у этих пациентов [109]. Также в ряде исследований микрэлементного состава слюны у пациентов с сахарным диабетом показано изменение содержания кальция и фосфора, что вызывает нарушение ряда функций: очищающей, минерализующей, защитной, и может приводить к преобладанию процессов деминерализации над реминерализацией [110].

**6.2.4. Онкологические заболевания.** Системные заболевания организма, в том числе онкологические, оказывают воздействие на весь организм человека [111–113]. В первую очередь изучено изменение состава слюны при раке полости рта и слюнных желёз [114], в частности отмечено повышение онкомаркеров и цитокинов в слюне [115]. Также изучен состав слюны при раке молочной железы, при этом показано достоверное повышение уровня CYFRA 21-1 в слюне при люминальном А ( $11,60$  [4,47; 18,51] нг/мл) и люминальном В HER2-отрицательном ( $7,16$  [4,74; 37,72] нг/мл) раке молочной железы по сравнению с контролем ( $3,38$  [0,39; 8,47] нг/мл) [116]. В процессе опухолеобразования и метастазирования микроокружение опухоли изменяет гликозилирование гликопротеинов слюны, таких как муцин-5В, муцин-7, слюнной агглютинин,  $\beta$ -2-микроглобулин и богатый пролином гликопротеин [117]. Продемонстрирована связь между изменением микробиома слюны и раком лёгкого [117, 118].

### 6.3. Приём лекарственных препаратов

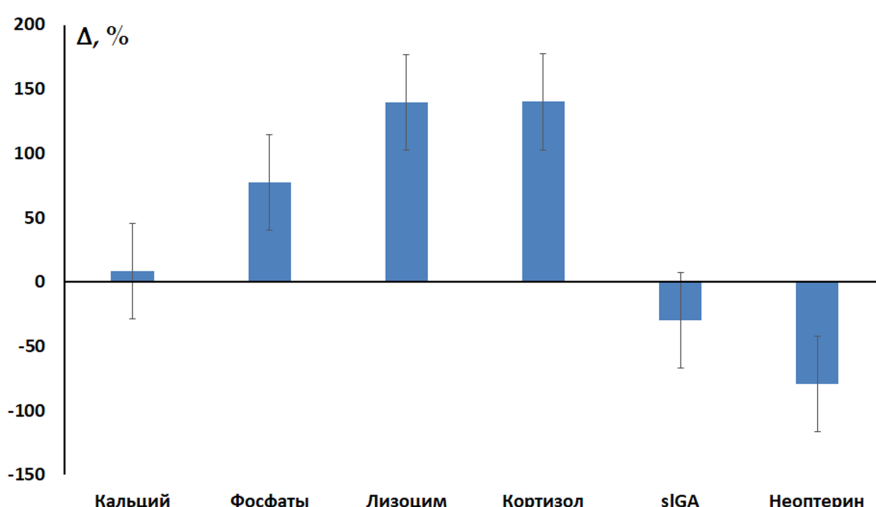
Различные лекарственные препараты снижают слюноотделение (например, диуретики, гипотензивные средства, антигистаминные препараты, барбитураты и др.), могут вызывать изменения pH и вязкости слюны. Один препарат может потенциально влиять на аналиты слюны через многочисленные пути или механизмы; одновременный приём нескольких препаратов может усугубить это явление [119]. Поэтому при сборе образцов слюны необходимо учитывать информацию о приёме лекарственных препаратов, времени их приёма и дозировке.

Sobczak-Jaskow и соавт. исследовали, как состав и свойства слюны изменяются у людей с остеопорозом, получавших лечение, по сравнению с контрольной группой. В исследовании учитывали следующие параметры слюны: pH, буферная ёмкость, ионы кальция, фосфат-ионы, общий белок, лактоферрин, лизоцим, sIgA, IgA, кортизол, неоптерин и  $\alpha$ -амилаза [120]. Отмечены статистически значимые различия концентрации ионов кальция и фосфора в слюне между группой пациентов с остеопорозом и контрольной [120]. Кроме того, наблюдался рост уровня лизоцима, неоптерина и кортизола, а также уменьшалось содержание sIgA по сравнению с контрольной группой (рис. 5) [119].

Приём комбинированных оральных контрацептивов (КОК) может менять концентрации некоторых аналитов в слюне женщин. Поскольку экзогенные/синтетические гормоны КОК изменяют нормальный баланс эндокринной системы, это приводит к снижению скорости секреции слюны [119].

Побочные эффекты лекарственных препаратов при лечении психических заболеваний чаще всего являются также причиной нарушений секреции слюны [121, 122].

В последние годы отмечены изменения в показателях слюны у пациентов, страдающих соматической патологией и вынужденных регулярно и длительно принимать лекарственные средства. В частности, при патологии сердечно-сосудистой системы изменения в полости рта обусловлены



**Рисунок 5.** Относительное содержание кальция, фосфатов, лизоцима, кортизола, неоптерина и sIgA в слюне при остеопорозе по сравнению с контрольной группой. Рисунок подготовлен по данным [119].

результатом нарушения системного и локального кровотока. У пациентов с гипертонической болезнью изменения слизистой оболочки полости рта характеризуются преимущественно сосудистыми, пролиферативными и атрофическими девиациями [123]. Скорость саливации была снижена у пациентов, принимающих статины. Количество общего белка достоверно повышалось в группе пациентов, принимающих ингибитор ангиотензин-превращающего фермента и статины, и снижалось у пациентов, принимающих  $\beta$ -адреноблокаторы и блокаторы медленных кальциевых каналов. Активность лактатдегидрогеназы была самой высокой у пациентов, принимающих статины ( $221,0 \pm 40,9$  МЕ/л по сравнению с контролем  $44,9 \pm 25,0$  МЕ/л), что свидетельствует об активации анаэробных бактерий в полости рта. Наибольшая активность щелочной фосфатазы определялась у пациентов, принимающих  $\beta$ -адреноблокаторы ( $63,0 \pm 27,9$  МЕ/л по сравнению с контролем  $26,3 \pm 15,0$  МЕ/л), наименьшая — у пациентов, принимающих блокаторы медленных кальциевых каналов ( $12,10 \pm 0,96$  МЕ/л).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение состава слюны широко привлекает внимание исследователей, и количество работ в этом направлении растёт. Однако влияние отдельных факторов на состав слюны изучено недостаточно. Имеющиеся в литературе сведения отрывочны и зачастую противоречивы. Все авторы сходятся во мнении, что влияние указанных ранее факторов на состав слюны связаны с расстройством функций слюнных желёз, изменением скорости саливации, вязкости слюны, сухости во рту (ксеростомии), баланса pH и электролитного состава, что приводит к нарушению гомеостаза всей полости рта. Кроме того, под действием данных факторов, наблюдаются генерализованные сбои в микробиоме полости рта, липидного профиля и уровня аминокислот в слюне. Воздействие на организм системных и воспалительных заболеваний приводит к увеличению содержания цитокинов и онкомаркеров в слюне. Поэтому при проведении исследований слюны человека для грамотного анализа полученных данных о биохимических параметрах крайне необходимо учитывать все возможные факторы, приводящие к изменению её состава.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа не имела внешних источников финансирования.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кочурова Е.В., Козлов С.В. (2014) Диагностические возможности слюны. Клиническая лабораторная диагностика, **59**(1), 13–15. [Kochurova E.V., Kozlov S.V. (2014) The diagnostic possibilities of saliva. Russian Clinical Laboratory Diagnostics, **59**(1), 13–15.]
2. Hamilton K.R., Granger D.A., Taylor M.K. (2022) Science of interdisciplinary salivary bioscience: history and future directions. Biomark. Med., **16**(14), 1077–1087. DOI: 10.2217/bmm-2022-0452
3. Раимкулова Ч.А., Аронбаев С.Д., Аронбаев Д.М. (2022) Измерение pH смешанной слюны с использованием потенциометрического проточно-инжекционного датчика. Universum: химия и биология, **6**(96), 5–12. [Raimkulova Ch.A., Aronbaev S.D., Aronbaev D.M. (2022) Measurement the pH of mixed saliva using a potentiometric flow-injection sensor. Universum: Khimiya i Biologiya, **6**(96), 5–12.] DOI: 10.32743/UniChem.2022.96.6.13801
4. Krahel A., Hernik A., Dmitrzak-Weglaz M., Paszynska E. (2022) Saliva as diagnostic material and current methods of collection from oral cavity. Clin. Lab., **68**(10), DOI: 10.7754/Clin.Lab.2022.211224
5. Frid P., Halbig J.M., Alstergren P., Berstad J.R., Cetrelli L., Feuerherm A.J., Flatø B., Rosen A., Rosendahl K., Rygg M., Rypdal V., Songstad N.-T., Tømmerås B., Nordal E., Al-Haroni M. (2025) Cytokines in saliva, serum, and temporomandibular joint synovial fluid in children with juvenile idiopathic arthritis: an explorative cross-sectional study. Pediatr. Rheumatol. Online J., **23**(1), 66. DOI: 10.1186/s12969-025-01118-y
6. Zhao X., Chen X., Zhou Z., Zheng J., Lin Y., Zheng Y., Xu R., Hu S., Cui L. (2025) Advancements and challenges in salivary metabolomics for early detection and monitoring of systemic diseases. MedComm, **6**, e70395. DOI: 10.1002/mco2.70395
7. Nunes L.A.S., Mussavira S., Bindhu O.S. (2015) Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review. Biochemia Medica (Zagreb), **25**(2), 177–192. DOI: 10.11613/BM.2015.018
8. Tóthová L., Kamodyová N., Červenka T., Celec P. (2015) Salivary markers of oxidative stress in oral diseases. Front. Cell. Infect. Microbiol., **5**, 73. DOI: 10.3389/fcimb.2015.00073
9. Salman B.N., Darvish S., Goriuc A., Mazloomzadeh S., Hossein Poor Tehrani M., Luchian I. (2021) Salivary oxidative stress markers' relation to oral diseases in children and adolescents. Antioxidants, **10**(10), 1540. DOI: 10.3390/antiox10101540
10. Pramanik R., Thompson H., Kistler J.O., Wade W.G., Galloway J., Peakman T., Proctor G.B. (2012) Effects of the UK Biobank collection protocol on potential biomarkers in saliva. Int. J. Epidemiol., **41**(6), 1786–1797. DOI: 10.1093/ije/dys166
11. d'Amone L., Matzeu G., Omenetto F.G. (2021) Stabilization of salivary biomarkers. ACS Biomater. Sci. Eng., **7**(12), 5451–5473. DOI: 10.1021/acsbomaterials.1c01138
12. Bedi G.N., Acharya S., Kumar S., Mapari S.A. (2024) Salivary high-sensitivity C-reactive protein and its clinical relevance in modern medicine: a comprehensive review. Cureus, **16**(4), e58165. DOI: 10.7759/cureus.58165
13. Jaiswal A., Madaan S., Acharya N., Kumar S., Talwar D., Dewani D. (2021) Salivary uric acid: a noninvasive wonder for clinicians? Cureus, **13**(11), e19649. DOI: 10.7759/cureus.19649

14. *Sempionatto J.R., Lasalde-Ramirez J.A., Mahato K., Wang J., Gao W.* (2022) Wearable chemical sensors for biomarker discovery in the omics era. *Nat. Rev. Chem.*, **6**(12), 899–915. DOI: 10.1038/s41570-022-00439-w
15. *Casto K.V., Cohen D.J., Akinola M., Mehta P.H.* (2024) Testosterone, gender identity and gender-stereotyped personality attributes. *Horm. Behav.*, **162**, 105540. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2024.105540
16. *Inoue H., Ono K., Masuda W., Morimoto Y., Tanaka T., Yokota M., Inenaga K.* (2006) Gender difference in unstimulated whole saliva flow rate and salivary gland sizes. *Arch. Oral. Biol.*, **51**(12), 1055–1060. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2006.06.010
17. *Buchan E., Kelleher L., Clancy M., Stanley Rickard J.J., Oppenheimer P.G.* (2021) Spectroscopic molecular-fingerprint profiling of saliva. *Anal. Chim. Acta*, **1185**, 339074. DOI: 10.1016/j.aca.2021.339074
18. *Bel'skaya L.V., Sarf E.A., Solomatina D.V.* (2020) Age and gender characteristics of IR spectra of normal human saliva. *Appl. Spectrosc.*, **74**(5), 536–543. DOI: 10.1177/0003702819885958
19. *Minty M., Loubiurès P., Canceill T., Azalbert V., Burcelin R., Tercé F., Blasco-Baque V.* (2021) Gender-associated differences in oral microbiota and salivary biochemical parameters in response to feeding. *J. Physiol. Biochem.*, **77**(1), 155–166. DOI: 10.1007/s13105-020-00757-x
20. *Савинов С.С., Дробышев А.И.* (2022) Влияние индивидуальных и субпопуляционных факторов на концентрацию макро- и микроэлементов в слюне. *Экология человека*, **29**(10), 689–698. [*Savinov S.S., Drobyshev A.I.* (2022) Influence of individual and subpopulation factors on the concentration of macro- and microelements in saliva. *Ekologiya Cheloveka (Human Ecology)*, **29**(10), 689–698.] DOI: 10.17816/humeco109909
21. *Bel'skaya L.V., Kosenok V.K., Sarf E.A.* (2017) Chronophysiological features of the normal mineral composition of human saliva. *Arch. Oral. Biol.*, **82**, 286–292. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2017.06.024
22. *Raju S.C., Lagström S., Ellonen P., de Vos W.M., Eriksson J.G., Weiderpass E., Rounge T.B.* (2019) Gender-specific associations between saliva microbiota and body size. *Front. Microbiol.*, **10**, 767. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00767
23. *Cameron S.J.S., Huws S.A., Hegarty M.J., Smith D.P.M., Mur L.A.J.* (2015) The human salivary microbiome exhibits temporal stability in bacterial diversity. *FEMS Microbiol. Ecol.*, **91**(9), 1–9. DOI: 10.1093/femsec/fiv091
24. *Schwartz J.L., Peña N., Kawar N., Zhang A., Callahan N., Robles S.J., Griebel A., Adami G.R.* (2021) Old age and other factors associated with salivary microbiome variation. *BMC Oral Health*, **21**, 490. DOI: 10.1186/s12903-021-01828-1
25. *Thomson W.M.* (2015) Dry mouth and older people. *Aust. Dent. J.*, **60**(Suppl 1), 54–63. DOI: 10.1111/adj.12284
26. *Satoh K., Ohno Y., Nagase H., Kashimata M., Adachi K.* (2024) Age-related alteration of the involvement of CD36 for salivary secretion from the parotid gland in mice. *J. Physiol. Sci.*, **74**(1), 38. DOI: 10.1186/s12576-024-00931-6
27. *Nagler R.M.* (2004) Salivary glands and the aging process: mechanistic aspects, health-status and medicinal-efficacy monitoring. *Biogerontology*, **5**(4), 223–233. DOI: 10.1023/B:BGEN.0000038023.36727.50
28. *Xie H., Zheng X., Huang Y., Li W., Wang W., Li Q., Hou J., Luo L., Kuang X., Lin C.-Q.* (2022) Diurnal pattern of salivary alpha-amylase and cortisol under citric acid stimulation in young adults. *PeerJ*, **10**, e13178. DOI: 10.7717/peerj.13178
29. *Xu F., Laguna L., Sarkar A.* (2019) Aging-related changes in quantity and quality of saliva: where do we stand in our understanding? *J. Texture Stud.*, **50**(1), 27–35. DOI: 10.1111/jtxs.12356
30. *Sun S., Zhao F., Wang Q., Zhong Y., Cai T., Wu P., Yang F., Li Z.* (2014) Analysis of age and gender associated N-glycoproteome in human whole saliva. *Clin. Proteomics*, **11**, 25. DOI: 10.1186/1559-0275-11-25
31. *Макеева И.М., Селифанова Е.И., Маргарян Э.Г., Гулуа М.М., Сазанская Л.С.* (2019) Исследование микрофлоры полости рта у женщин в пре- и постменопаузе. *Российская стоматология*, **12**(2), 16–18. [*Makeeva I.M., Selifanova E.I., Margaryan E.G., Gulua M.M., Sazanskaya L.S.* (2019) Study of microflora of the oral cavity in pre- and postmenopausal women. *Russian Journal of Stomatology*, **12**(2), 16–18.] DOI: 10.17116/rosstomat20191202116
32. *Krebs A., Dickhuth K., Mumm R., Stier B., Doerfer J., Grueninger D., Wurm M., Brichta C., Schwab K.O.* (2019) Evaluating the four most important salivary sex steroids during male puberty: testosterone best characterizes pubertal development. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, **32**(3), 287–294. DOI: 10.1515/jpem-2018-0451
33. *Shinde D.B., Mahore J.G., Giram P.S., Singh S.L., Sharda A., Choyan D., Musale S.* (2024) Microbiota of saliva: a non-invasive diagnostic tool. *Indian J. Microbiol.*, **64**(2), 328–342. DOI: 10.1007/s12088-024-01219-4
34. *Wells P.M., Sprockett D.D., Bowyer R.C.E., Kurushima Y., Relman D.A., Williams F.M.K., Steves C.J.* (2022) Influential factors of saliva microbiota composition. *Sci. Rep.*, **12**, 18894. DOI: 10.1038/s41598-022-23266-x
35. *Tang J., Wang K., Yang K., Jiang D., Fang X., Su S., Lin Y., Chen S., Gu H., Li P., Yan S.* (2023) A combination of Beers and STOPP criteria better detects potentially inappropriate medications use among older hospitalized patients with chronic diseases and polypharmacy: a multicenter cross-sectional study. *BMC Geriatr.*, **23**, 44. DOI: 10.1186/s12877-023-03743-2
36. *Самойлова Ю.Г., Олейник О.А., Кудлай Д.А., Саган Е.В., Денисов Н.С.* (2021) Патогенетическая взаимосвязь микробиоты ротовой полости и ожирения у детей и подростков. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, **66**(5), 38–41. [*Samoylova Yu.G., Oleynik O.A., Kudlai D.A., Sagan E.V., Denisov N.S.* (2021) Pathogenetic relationship between oral microbiota and obesity in children and adolescents. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, **66**(5), 38–41.] DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-38-41
37. *Rinderknecht C., Filippi C., Ritz N., Fritschi N., Simmen U., Filippi A., Diesch-Furlanetto T.* (2022) Associations between salivary cytokines and oral health, age, and sex in healthy children. *Sci. Rep.*, **12**, 15991. DOI: 10.1038/s41598-022-20475-2
38. *Rovera A., Anderson P.* (2024) Influence of gender and combined estrogen-progestin oral contraceptive on parotid saliva flow rate, pH, and electrolytes concentration. *Clin. Exp. Dent. Res.*, **10**(1), e800. DOI: 10.1002/cre2.800
39. *Vieira A.T., Castelo P.M., Ribeiro D.A., Ferreira C.M.* (2017) Influence of oral and gut microbiota in the health of menopausal women. *Front. Microbiol.*, **8**, 1884. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01884

40. Nasidze I, Li J., Quinque D., Tang K., Stoneking M. (2009) Global diversity in the human salivary microbiome. *Genome Res.*, **19**(4), 636–643. DOI: 10.1101/gr.084616.108
41. Lin F., Ma L., Sheng Z. (2025) Health disorders in menopausal women: microbiome alterations, associated problems, and possible treatments. *Biomed. Eng. Online*, **24**, 84. DOI: 10.1186/s12938-025-01415-3
42. Prasad S., Pancharethinam D., Gokulraj S.A.K. (2023) Oral health and salivary pH changes in menopausal women: a cross-sectional study. *Int. J. Orophac. Res.*, **7**(1), 27–32. DOI: 10.56501/intjorofacres.v7i1.845
43. Dawes C. (1972) Circadian rhythms in human salivary flow rate and composition. *J. Physiol.*, **220**(3), 529–545. DOI: 10.1113/jphysiol.1972.sp009721
44. Shang Y.F., Shen Y.Y., Zhang M.C., Lv M.C., Wang T.Y., Chen X.Q., Lin J. (2023) Progress in salivary glands: endocrine glands with immune functions. *Front. Endocrinol.*, **14**, 1061235. DOI: 10.3389/fendo.2023.1061235
45. Aydin S., Ozercan H.I., Aydin S., Ozkan Y., Dagli F., Oguzoncul F., Geckil H. (2006) Biological rhythm of saliva ghrelin in humans. *Biol. Rhythm Res.*, **37**(2), 169–177. DOI: 10.1080/09291010600576860
46. Lozano C.P., Garcia-Manriquez N., Gambetta-Tessini K., Giacaman R.A. (2025) Circadian fluctuations in saliva biochemical composition: a pilot study. *Chronobiol. Int.*, **42**(11), 1476–1484. DOI: 10.1080/07420528.2025.2556828
47. Мандров С.И., Жданова Л.А., Шишова А.В., Ларюшкина Р.М., Иванова И.В. (2025) Особенности суточных ритмов макро- и микроэлементов слюны у здоровых детей. Вестник новых медицинских технологий, **32**(2), 57–61. [Mandrov S.I., Zhdanova L.A., Shishova A.V., Laryushkina R.M., Ivanova I.V. (2025) Features of the circadian rhythms of macro- and microelements in the saliva of healthy children. *Journal of New Medical Technologies*, **32**(2), 57–61.] DOI: 10.24412/1609-2163-2025-2-57-61
48. Ntovas P., Loumprinis N., Maniatakos P., Margaritidi L., Rahiotis C. (2022) The effects of physical exercise on saliva composition: a comprehensive review. *Dent. J. (Basel)*, **10**(1), 7. DOI: 10.3390/dj10010007
49. Ferlazzo N., Currò M., Saija C., Naccari F., Ientile R., di Mauro D., Trimarchi F., Caccamo D. (2021) Saliva testing as noninvasive way for monitoring exercise-dependent response in teenage elite water polo players: a cohort study. *Medicine (Baltimore)*, **100**(46), e27847. DOI: 10.1097/MD.00000000000027847
50. Grzesiak-Gasek I., Kaczmarek U. (2022) Influence of swimming training session on selected saliva components in youth swimmers. *Front. Physiol.*, **13**, 869903. DOI: 10.3389/fphys.2022.869903
51. Мальшиева В.В., Степанова Л.В., Вышедко А.М., Бельская Л.В., Сарф Е.А., Халджанова З., Коленчукова О.А., Кратасюк В.А. (2024) Влияние компонентного состава слюны на направленность биферментного биолюминесцентного анализа в зависимости от вида физической нагрузки. *Биофизика*, **69**(3), 664–673. [Malysheva V.V., Stepanova L.V., Vyshedko A.M., Bel'skaya L.V., Sarf E.A., Khaljanova Z., Kolenchukova O.A., Kratasjuk V.A. (2024) The influence of salivary constituents on the activity of bioluminescent double enzyme-based system depending on the type of physical exertion. *Biophysics (Moscow)*, **69**(3), 664–673.] DOI: 10.31857/S0006302924030215
52. Wirobski G., Crockford C., Deschner T., Neumann I.D. (2024) Oxytocin and cortisol concentrations in urine and saliva in response to physical exercise in humans. *Psychoneuroendocrinology*, **168**, 107144. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2024.107144
53. Gillum T., Kuennen M., McKenna Z., Castillo M., Jordan-Patterson A., Bohnert C. (2017) Exercise does not increase salivary lymphocytes, monocytes, or granulocytes, but does increase salivary lysozyme. *J. Sports Sci.*, **35**(13), 1294–1299. DOI: 10.1080/02640414.2016.1221522
54. Segura R., Javierre C., Ventura J.L.L., Lizarraga M.A., Campos B., Garrido E. (1996) A new approach to the assessment of anaerobic metabolism: measurement of lactate in saliva. *Br. J. Sports Med.*, **30**(4), 305–309. DOI: 10.1136/bjism.30.4.305
55. Almási G., Bosnyák E., Móra Á., Zsáka A., Fehér P.V., Annár D., Nagy N., Szirák Z., Kemper H.C.G., Szmodis M. (2021) Physiological and psychological responses to a maximal swimming exercise test in adolescent elite athletes. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **18**(17), 9270. DOI: 10.3390/ijerph18179270
56. Rutherford-Markwick K., Starck C., Dulson D.K., Ali A. (2017) Salivary diagnostic markers in males and females during rest and exercise. *J. Int. Soc. Sports Nutr.*, **14**(1), 27. DOI: 10.1186/s12970-017-0185-8
57. Fragala M.S., Kraemer W.J., Denegar C.R., Maresh C.M., Mastro A.M., Volek J.S. (2011) Neuroendocrine-immune interactions and responses to exercise. *Sports Med.*, **41**(8), 621–639. DOI: 10.2165/11590430-000000000-00000
58. Yu G., Phillips S., Gail M.H., Goedert J.J., Humphrys M.S., Ravel J., Ren Y., Caporaso N.E. (2017) The effect of cigarette smoking on the oral and nasal microbiota. *Microbiome*, **5**(1), 3. DOI: 10.1186/s40168-016-0226-6
59. Xu T., Holzapfel C., Dong X., Bader E., Yu Z., Pohn C., Perstorfer K., Jaremek M., Roemisch-Margl W., Rathmann W., Li Y., Wichmann H.E., Wallaschofski H., Ladwig K.H., Theis F., Suhre K., Adamski J., Illig T., Peters A., Wang-Sattler R. (2013) Effects of smoking and smoking cessation on human serum metabolite profile: results from the KORA cohort study. *BMC Med.*, **11**, 60. DOI: 10.1186/1741-7015-11-60
60. Al-Zyoud W., Hajjo R., Abu-Siniyeh A., Hajjaj S. (2019) Salivary microbiome and cigarette smoking: a first of its kind investigation in Jordan. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **17**(1), 256. DOI: 10.3390/ijerph17010256
61. Дорофеев А.Е., Севбитов А.В., Заборская П.А., Захарова К.Е., Емелина Е.С., Емелина Г.В. (2023) Результаты биохимического исследования слюны у лиц пожилого возраста, использующих паровые коктейли. Актуальные проблемы медицины, **46**(2), 155–165. [Dorofeev A.E., Sevbitov A.V., Zaborckaya P.A., Zakharova K.E., Emelina E.S., Emelina G.V. (2023) Results of a biochemical study of saliva in elderly people using steam cocktails. *Challenges in Modern Medicine*, **46**(2), 155–165.] DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-2-155-165
62. Majid O.W. (2024) Salivary lipid changes in young adult tobacco smokers and e-cigarette users: a hidden risk to oral health? *Evid. Based Dent.*, **25**(2), 67–68. DOI: 10.1038/s41432-024-00998-5
63. Zięba S., Blachnio-Zabielska A., Maciejczyk M., Pogodzińska K., Szuta M., Lo Giudice G., Lo Giudice R., Zalewska A. (2024) Impact of smoking on salivary lipid profile and oxidative stress in young adults: a comparative analysis between traditional cigarettes, e-cigarettes, and heat-not-burn products. *Med. Sci. Monit.*, **30**, e942507. DOI: 10.12659/MSM.942507

64. Palmerini C.A., Saccardi C., Ferracci F., Arienti S. (2011) Lipid patterns in the saliva of smoking young adults. *Hum. Exp. Toxicol.*, **30**(10), 1482–1488. DOI: 10.1177/0960327111398672
65. Maki K.A., Ganesan S.M., Meeks B., Farmer N., Kazmi N., Barb J.J., Joseph P.V., Wallen G.R. (2022) The role of the oral microbiome in smoking-related cardiovascular risk: a review of the literature exploring mechanisms and pathways. *J. Transl. Med.*, **20**, 584. DOI: 10.1186/s12967-022-03785-x
66. Mohammed L.I., Razali R., Zakaria Z.Z., Benslimane F.M., Cyprian F., Al-Asmakh M. (2024) Smoking induced salivary microbiome dysbiosis and is correlated with lipid biomarkers. *BMC Oral Health*, **24**, 608. DOI: 10.1186/s12903-024-04340-4
67. Castagnola M., Scarano E., Passali G.C., Messana I., Cabras T., Iavarone F., di Cintio G., Fiorita A., de Corso E., Paludetti G. (2017) Salivary biomarkers and proteomics: future diagnostic and clinical utilities. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.*, **37**(2), 94–101. DOI: 10.14639/0392-100X-1598
68. Fábrián T.K., Hermann P., Beck A., Fejérdy P., Fábrián G. (2012) Salivary defense proteins: their network and role in innate and acquired oral immunity. *Int. J. Mol. Sci.*, **13**(4), 4295–4320. DOI: 10.3390/ijms13044295
69. Wade W.G. (2021) Resilience of the oral microbiome. *Periodontology 2000*, **86**(1), 113–122. DOI: 10.1111/prd.12365
70. Li X., Liu Y., Yang X., Li C., Song Z. (2022) The oral microbiota: community composition, influencing factors, pathogenesis, and interventions. *Front. Microbiol.*, **13**, 895537. DOI: 10.3389/fmicb.2022.895537
71. Саркисян Н.Г., Катаева Н.Н., Хохрякова Д.А., Меликян С.Г. (2022) Оценка взаимосвязи физико-химический показатели слюны, типа питания и качества питьевой воды. *Врач*, **33**(7), 68–71. [Sarkisyan N.G., Kataeva N.N., Khokhryakova D.A., Melikyan S.G. (2022) Assessment of the relationship between the physicochemical parameters of saliva, the type of nutrition, and the quality of drinking water. *Vrach*, **33**(7), 68–71.] DOI: 10.29296/25877305-2022-07-14
72. Sardaro M.L.S., Grote V., Baik J., Atallah M., Amato K.R., Ring M. (2025) Effects of vegetable and fruit juicing on gut and oral microbiome composition. *Nutrients*, **17**(3), 458. DOI: 10.3390/nu17030458
73. Akimbekov N.S., Digel I., Yezhepov A.Y., Shardarbek R.S., Wu X., Zha J. (2022) Nutritional factors influencing microbiota-mediated colonization resistance of the oral cavity: A literature review. *Front. Nutr.*, **9**, 1029324. DOI: 10.3389/fnut.2022.1029324
74. Мандра Ю.В., Каминская Л.А., Светлакова Е.Н., Гаврилов И.В., Жолондзиовский П.А., Тимербулатов А.Д. (2016) Динамика изменения биохимического состава слюны под влиянием углеводсодержащих продуктов “легкого питания”. *Проблемы стоматологии*, **12**(4), 10–15. [Mandra J.V., Kaminskaja L.A., Svetlakova E.N., Gavrilov I.V., Zholondziovskij P.A., Timerbulatov A.D. (2016) Dynamics of changes in the biochemical composition of saliva under the influence of carbohydrate “fast food” products. *Actual Problems in Dentistry*, **12**(4), 10–15.] DOI: 10.18481/2077-7566-2016-12-4-10-15
75. Gasmi Benahmed A., Gasmi A., Dadar M., Arshad M., Bjørklund G. (2021) The role of sugar-rich diet and salivary proteins in dental plaque formation and oral health. *J. Oral Biosci.*, **63**(2), 134–141. DOI: 10.1016/j.job.2021.01.007
76. Tremblay M., Brisson D., Gaudet D. (2012) Association between salivary pH and metabolic syndrome in women: a cross-sectional study. *BMC Oral Health*, **12**, 40. DOI: 10.1186/1472-6831-12-40
77. Шемонаев В.И., Малолеткова А.А., Клаучек С.В. (2010) Околосуточная динамика водородного показателя ротовой жидкости человека. *Волгоградский научно-медицинский журнал*, **4**, 38–40. [Shemonayev V.I., Maloletkova A.A., Klauchek S.V. (2010) 24-hour dynamics of hydrogen indicator of human oral liquid. *Volgograd Journal of Medical Research*, **4**, 38–40.]
78. Melo J.L.M.A., Coelho C.P.E.S., Nunes F.P.E.S., Heller D., Grisi D.C., Guimarães M.D.C.M., Dame-Teixeira N. (2023) A scoping review on hyposalivation associated with systemic conditions: the role of physical stimulation in the treatment approaches. *BMC Oral Health*, **23**, 505. DOI: 10.1186/s12903-023-03192-8
79. Lone M.A., Shaikh S., Lone M.M., Afaq A., Lone M.A. (2017) Association of salivary gland hypofunction with diabetes mellitus and drugs among the elderly in Karachi, Pakistan. *J. Investig. Clin. Dent.*, **8**(2), e12209. DOI: 10.1111/jicd.12209
80. Arany S., Kopycka-Kedzierawski D.T., Caprio T.V., Watson G.E. (2021) Anticholinergic medication: related dry mouth and effects on the salivary glands. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.*, **132**(6), 662–670. DOI: 10.1016/j.oooo.2021.08.015
81. Song W., Liu H., Su Y., Zhao Q., Wang X., Cheng P., Wang H. (2024) Current developments and opportunities of pluripotent stem cells-based therapies for salivary gland hypofunction. *Front. Cell Dev. Biol.*, **12**, 1346996. DOI: 10.3389/fcell.2024.1346996
82. Milanowski M., Pomastowski P., Ligor T., Buszewski B. (2017) Saliva — volatile biomarkers and profiles. *Crit. Rev. Anal. Chem.*, **47**(3), 251–266. DOI: 10.1080/10408347.2016.1266925
83. Ghallab N.A. (2018) Diagnostic potential and future directions of biomarkers in gingival crevicular fluid and saliva of periodontal diseases: review of the current evidence. *Arch. Oral Biol.*, **87**, 115–124. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2017.12.022
84. Yang X., He L., Yan S., Chen X., Quem G. (2021) The impact of caries status on supragingival plaque and salivary microbiome in children with mixed dentition: a cross-sectional survey. *BMC Oral Health*, **21**, 319. DOI: 10.1186/s12903-021-01683-0
85. Hurley E., Barrett M.P.J., Kinirons M., Whelton H., Ryan C.A., Stanton C., Harris H.M.B., O'Toole P.W. (2019) Comparison of the salivary and dentinal microbiome of children with severe-early childhood caries to the salivary microbiome of caries-free children. *BMC Oral Health*, **19**, 13. DOI: 10.1186/s12903-018-0693-1
86. Xu L., Chen X., Wang Y., Jiang W., Wang S., Ling Z., Chen H. (2018) Dynamic alterations in salivary microbiota related to dental caries and age in preschool children with deciduous dentition: a 2-year follow-up study. *Front. Physiol.*, **9**, 342. DOI: 10.3389/fphys.2018.00342
87. Dipalma G., Inchingolo F., Patano A., Guglielmo M., Palumbo I., Campanelli M., Inchingolo A.D., Malcangi G., Palermo A., Tartaglia F.C., Minetti E., Inchingolo A.M. (2023) Dental erosion and the role of saliva: a systematic review. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, **27**(21), 10651–10660. DOI: 10.26355/eurrev\_202311\_34345
88. Huang S., Tian W., Tian J., Tang H., Qin M., Zhao B., Wang J., Chen Y., Xu H. (2025) Deep saliva proteomics elucidating the pathogenesis of early childhood caries

- and identifying biomarkers for early prediction. *Proteome Res.*, **24**(2), 750–761. DOI: 10.1021/acs.jproteome.4c00831
89. *Oliveira B.P., Buzalaf M.A.R., Silva N.C., Ventura T.M.O., Toniolo J., Rodrigues J.A.* (2023) Saliva proteomic profile of early childhood caries and caries-free children. *Acta Odontol. Scand.*, **81**(3), 216–226. DOI: 10.1080/00016357.2022.2118165
90. *Chen M., Cai W., Zhao S., Shi L., Chen Y., Li X., Sun X., Mao Y., He B., Hou Y., Zhou Y., Zhou Q., Ma J., Huang S.* (2019) Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Periodontol.*, **46**(6), 608–622. DOI: 10.1111/jcpe.13112
91. *Соснин Д.Ю., Гилева О.С., Сивак Е.Ю., Даурова Ф.Ю., Гибадуллина Н.В., Коротин С.В.* (2019) Содержание васкулоэндотелиального фактора роста в слюне и сыворотке крови больных пародонтитом. *Клиническая лабораторная диагностика*, **64**(11), 663–668. [*Sosnin D.Yu., Gileva O.S., Sivak E.Yu., Daurova F.Yu., Gibadullina N.V., Korotin S.V.* (2019) The content of vascular endothelial growth factor in saliva and serum in patients with periodontitis. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, **64**(11), 663–668.] DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-11-663-668
92. *Baeza M., Garrido M., Hernández-Ríos P., Dezerega A., García-Sesnich J., Strauss F., Aitken J.P., Lesaffre E., Vanbelle S., Gamonal J., Brignardello-Petersen R., Tervahartiala T., Sorsa T., Hernández M.* (2016) Diagnostic accuracy for apical and chronic periodontitis biomarkers in gingival crevicular fluid: an exploratory study. *J. Clin. Periodontol.*, **43**(1), 34–45. DOI: 10.1111/jcpe.12479
93. *Ribeiro C.C.C., Pachêco C.J.B., Costa E.L., Ladeira L.L.C., Costa J.F., da Silva R., Carmo C.D.S.* (2018) Proinflammatory cytokines in early childhood caries: salivary analysis in the mother/children pair. *Cytokine*, **107**, 113–117. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.12.009
94. *Neurath N., Kesting M.* (2024) Cytokines in gingivitis and periodontitis: from pathogenesis to therapeutic targets. *Front. Immunol.*, **15**, 1435054. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1435054
95. *Siveen K.S., Prabhu K., Krishnankutty R., Kuttikrishnan S., Tsakou M., Alali F.Q., Dermime S., Mohammad R.M., Uddin S.* (2017) Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in tumour vascularization: potential and challenges. *Curr. Vasc. Pharmacol.*, **15**(4), 339–351. DOI: 10.2174/1570161115666170105124038
96. *Рувинская Г.Р., Залылова З.А., Мунасипова С.Э., Кузнецова Р.Г.* (2013) Особенности элементного состава ротовой жидкости пациентов с болезнью Паркинсона. *Практическая медицина*, **1–2**(69), 91–95. [*Ruvinskaya G.R., Zalyalova Z.A., Munasipova S.E., Kuznetsova R.G.* (2013) Characteristics of ultimate oral fluid composition of patients with Parkinson's disease. *Practical Medicine*, **1–2**(69), 91–95.]
97. *Rosa L.K., Costa F.S., Hauagge C.M., Mobile R.Z., de Lima A.A.S., Amaral C.D.B., Machado R.C., Nogueira A.R.A., Brancher J.A., de Araujo M.R.* (2021) Oral health, organic and inorganic saliva composition of men with schizophrenia: case control study. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, **66**, 126743. DOI: 10.1016/j.jtemb.2021.126743
98. *Линькова Н.С., Пухальская А.Э., Ильницкий А.Н., Новак-Бобарыкина У.А., Осипова О.А., Рождественская О.А., Козлов К.Л.* (2021) Концентрация сиртуинов в слюне: перспективы применения для диагностики ишемической болезни сердца и темпа старения организма. *Молекулярная медицина*, **19**(6), 37–42. [*Linkova N.S., Pykhalskaya A.E., Il'nitsky A.N., Novak-Bobarikina U.A., Osipova O.A., Rozhdestvenskaya O.A., Kozlov K.L.* (2021) Saliva concentration of sirtuins: perspectives of application for coronary heart disease diagnostics and aging rate. *Molekulyarnaya Meditsina*, **19**(6), 37–42.] DOI: 10.29296/24999490-2021-06-06
99. *Yang B., Xu B., Zhao H., Wang Y.-B., Zhang J., Li C.-W., Wu Q., Cao Y.-K., Li Y., Cao F.* (2018) Dioscin protects against coronary heart disease by reducing oxidative stress and inflammation via Sirt1/Nrf2 and p38 MAPK pathways. *Mol. Med. Rep.*, **18**(1), 973–980. DOI: 10.3892/mmr.2018.9024
100. *Ianni A., Yuan X., Bober E., Braun T.* (2018) Sirtuins in the cardiovascular system: potential targets in pediatric cardiology. *Pediatr. Cardiol.*, **39**(5), 983–992. DOI: 10.1007/s00246-018-1848-1
101. *Сараев Г.Б., Миронова Е.С., Линькова Н.С., Бунин В.А., Пальцев М.А., Кветной И.М.* (2019) Исследование сигнальных молекул в слюне: перспективы применения для диагностики инфаркта миокарда и темпа старения людей разного возраста. *Успехи геронтологии*, **32**(3), 364–369. [*Saraev G.B., Mironova E.S., Linkova N.S., Bunin V.A., Paltsev M.A., Kvetnoy I.M.* (2019) Investigation of signal molecules in saliva: prospects of application for diagnostics of myocardial infarction and the aging rate of different age people. *Advances in Gerontology*, **32**(3), 364–369.]
102. *Mohiti A., Eslami F., Dehestani M.R.* (2020) Does hypertension affect saliva properties? *J. Dent. (Shiraz)*, **21**(3), 190–194. DOI: 10.30476/DENTJODS.2019.80992.0
103. *Chen B.-Y., Lin W.-Z., Li Y.-L., Bi C., Du L.-J., Liu Y., Zhou L.-J., Liu T., Xu S., Shi C.-J., Zhu H., Wang Y.-L., Sun J.-Y., Liu Y., Zhang W.-C., Lu H.-X., Wang Y.-H., Feng Q., Chen F.-X., Wang C.-Q., Tonetti M.S., Zhu Y.-Q., Zhang H., Duan S.-Z.* (2023) Roles of oral microbiota and oral-gut microbial transmission in hypertension. *J. Adv. Res.*, **43**, 147–161. DOI: 10.1016/j.jare.2022.03.007
104. *Иманов А.М., Мазур Ю.А., Какабадзе Э.М.* (2023) Особенности микроэлементного состава слюны у пациентов с сахарным диабетом. *Эндодонтия Today*, **21**(1), 82–88. [*Imanov A.M., Mazur Y.A., Kakabadze E.M.* (2023) Features of the microelement composition of saliva in patients with diabetes mellitus. *Endodontics Today*, **21**(1), 82–88.] DOI: 10.36377/1683-2981-2023-21-1-82-88
105. *Blaslov K., Naranda F.S., Kruljac I., Renar I.P.* (2018) Treatment approach to type 2 diabetes: past, present, and future. *World J. Diabetes*, **9**(12), 209–219. DOI: 10.4239/wjd.v9.i12.209
106. *Aynalem S.B., Zeleke A.J.* (2016) Prevalence of diabetes mellitus and its risk factors among individuals aged 15 years and above in Mizan-Aman town, Southwest Ethiopia, 2016: a cross-sectional study. *Int. J. Endocrinol.*, **2018**, 9317987. DOI: 10.1155/2018/9317987
107. *Ahmad R., Haque M.* (2021) Oral health messengers: diabetes mellitus relevance. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, **14**, 3001–3015. DOI: 10.2147/DMSO.S318972
108. *Lima-Aragão MVV., de Oliveira-Junior J.J., Maciel M.C.G., Silva L.A., do Nascimento F.R., Guerra R.N.* (2016) Salivary profile in diabetic patients: biochemical and immunological evaluation. *BMC Res. Notes*, **9**, 103. DOI: 10.1186/s13104-016-1881-1

## ФАКТОРЫ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СОСТАВА СМЕШАННОЙ СЛЮНЫ

109. *Bachrach G., Muster Z., Raz I., Chaushu G., Stabholz A., Nussbaum G., Gutner M., Chaushu S.* (2008) Assessing the levels of immunoglobulins in the saliva of diabetic individuals with periodontitis using checkerboard immunodetection. *Oral Dis.*, **14**(1), 51–59. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2006.01345.x
110. *Wolide A.D., Zawdie B., Alemayehu T., Tadesse S.* (2017) Association of trace metal elements with lipid profiles in type 2 diabetes mellitus patients: across sectional study. *BMC Endocr. Disord.*, **17**, 64. DOI: 10.1186/s12902-017-0217-z
111. *Liu J., Huang D., Cai Y., Cao Z., Liu Z., Zhang S., Zhao L., Wang X., Wang Y., Huang F., Wu Z.* (2022) Saliva diagnostics: emerging techniques and biomarkers for salivaomics in cancer detection. *Expert Rev. Mol. Diagn.*, **22**(12), 1077–1097. DOI: 10.1080/14737159.2022.2167556
112. *Nonaka T., Wong D.T.W.* (2022) Saliva diagnostics. *Annu. Rev. Anal. Chem.*, **15**(1), 107–121. DOI: 10.1146/annurev-anchem-061020-123959
113. *Zhou Y., Liu Z.* (2023) Saliva biomarkers in oral disease. *Clin. Chim. Acta*, **548**, 117503. DOI: 10.1016/j.cca.2023.117503
114. *Britze T.E., Jakobsen K.K., Grønhoj C., von Buchwald C.* (2023) A systematic review on the role of biomarkers in liquid biopsies and saliva samples in the monitoring of salivary gland cancer. *Acta Otolaryngol.*, **143**(8), 709–713. DOI: 10.1080/00016489.2023.2238757
115. *Bel'skaya L.V., Sarf E.A., Kosenok V.K.* (2021) Indicators of L-arginine metabolism in saliva: a focus on breast cancer. *J. Oral Biosci.*, **63**(1), 52–57. DOI: 10.1016/j.job.2020.12.002
116. *Dyachenko E.I., Bel'skaya L.V.* (2025) How does breast cancer heterogeneity determine changes in tumor marker levels in saliva? *Curr. Issues. Mol. Biol.*, **47**(4), 216. DOI: 10.3390/cimb47040216
117. *Gao Z., Xu M., Yue S., Shan H., Xia J., Jiang J., Yang S.* (2021) Abnormal sialylation and fucosylation of saliva glycoproteins: characteristics of lung cancer-specific biomarkers. *Curr. Res. Pharmacol. Drug Discov.*, **3**, 100079. DOI: 10.1016/j.crp.2021.100079
118. *Bingula R., Filaire E., Molnar I., Delmas E., Berthon J.-Y., Vasson M.-P., Bernalier-Donadille A., Filaire M.* (2020) Characterisation of microbiota in saliva, bronchoalveolar lavage fluid, non-malignant, peritumoural and tumour tissue in non-small cell lung cancer patients: a cross-sectional clinical trial. *Respir. Res.*, **21**, 129. DOI: 10.1186/s12931-020-01392-2
119. *Granger D.A., Taylor M.K. (eds.)* (2020) *Salivary Bioscience. Foundations of Interdisciplinary Saliva Research and Applications.* Springer Nature Switzerland AG, Cham, 751 p. DOI: 10.1007/978-3-030-35784-9
120. *Sobczak-Jaskow H., Kochańska B., Drogoszewska B.* (2023) Composition and properties of saliva in patients with osteoporosis taking antiresorptive drugs. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **20**(5), 4294. DOI: 10.3390/ijerph20054294
121. *Moś D.M.* (2015) Saliva secretion disorder in a schizophrenic patient — a problem in dental and psychiatric treatment: a case report. *Ann. Gen. Psychiatr.*, **14**, 14. DOI: 10.1186/s12991-015-0052-4
122. *Szota A., Oglodek E., Araszkiwicz A.* (2013) A female patient with depression and conversion disorder following brain tumor surgery. *Aust. NZ J. Psychiatry*, **47**(12), 1213–1214. DOI: 10.1177/0004867413503048
123. *Вавилова Т.П., Островская И.Г., Ямалетдинова Г.Ф., Духовская Н.Е., Ахмедов Г.Д., Алигишиева З.А.* (2017) Исследование влияния лекарственных препаратов на показатели смешанной слюны у пациентов с гипертонической болезнью. *Казанский медицинский журнал*, **98**(6), 954–957. [Vavilova T.P., Ostrovskaya I.G., Yamalidinova G.F., Dukhovskaya N.E., Akhmedov G.D., Aligishieva Z.A. (2017) Study of the influence of medicinal preparations on the indicators of mixed saliva in patients with essential hypertension. *Kazan Medical Journal*, **98**(6), 954–957.] DOI: 10.17750/KMJ2017-954

Поступила в редакцию: 26.09.2025.  
После доработки: 10.10.2025.  
Принята к печати: 23.10.2025.

## FACTORS OF VARIABILITY IN THE COMPOSITION OF MIXED SALIVA (A REVIEW)

*E.A. Sarf, L.V. Bel'skaya\**

Omsk State Pedagogical University,  
14 Tukhachevsky emb., Omsk, 644099 Russia; \*e-mail: belskaya@omgpu.ru

The study of saliva composition attracts much attention and the number of publications in this area is constantly growing. However, the impact individual factors on saliva composition still needs better understanding. The limited use of saliva as a biological fluid for clinical laboratory diagnostics is determined by the lack of standardized preanalytical methods and the absence of reference values for biochemical parameters that take into account a number of factors affecting saliva composition and properties. In this review we have analyzed some factors influencing saliva composition. The impact of these factors on saliva composition is associated with dysfunction of the salivary glands, changes in the salivation rate, salivary viscosity, dry mouth, pH balance, and electrolyte composition, leading to impaired homeostasis of the oral cavity.

*The whole English version is available at <http://pbmc.ibmc.msk.ru>.*

**Keywords:** saliva; composition; biochemistry; factors; variability

**Funding.** The study was not supported by external sources of funding.

Received: 26.09.2025; revised: 10.10.2025; accepted: 23.10.2025.