

# Оральные мукозиты у пациентов с онкологической патологией орофарингеальной области: обзор литературы

А.О. Ерёмкина<sup>1</sup>, И.А. Задеренко<sup>1,2</sup>, С.Ю. Иванов<sup>1,3</sup>, С.Б. Алиева<sup>2</sup>, А.Б. Дымников<sup>1</sup>,  
А.В. Хромушина<sup>1</sup>, Б.Г. Пхешхова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России;  
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

**Контакты:** Александра Олеговна Ерёмкина sas1.91@mail.ru

Оральный мукозит — одно из наиболее частых последствий химиолучевой терапии у пациентов с раком орофарингеальной области. Именно развитие орального мукозита считается основной причиной прерывания противоопухолевой терапии, которое значительно ухудшает результаты лечения онкологического заболевания. Несмотря на то что заболевание хорошо изучено, на сегодняшний день не разработан универсальный общепринятый алгоритм его лечения и профилактики. В данном обзоре представлен анализ научных публикаций, посвященных проблемам этиологии, патогенеза, клинической картины, диагностики, лечения и профилактики орального мукозита.

**Ключевые слова:** оральный мукозит, орофарингеальная область, противоопухолевая терапия, лучевая нагрузка

**Для цитирования:** Ерёмкина А.О., Задеренко И.А., Иванов С.Ю. и др. Оральные мукозиты у пациентов с онкологической патологией орофарингеальной области: обзор литературы. Опухоли головы и шеи 2020;10(3):72–80.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-72-80



## Oral mucositis in patients with oncological pathology of the oropharyngeal region: review

A.O. Eremina<sup>1</sup>, I.A. Zaderenko<sup>1,2</sup>, S. Yu. Ivanov<sup>1,3</sup>, S.B. Alieva<sup>2</sup>, A.B. Dymnikov<sup>1</sup>, A.V. Khromushina<sup>1</sup>, B.G. Pkleshkhova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

<sup>2</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Hwy, Moscow 115478, Russia;

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 4, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia

Oral mucositis is one of the most common effects of chemoradiotherapy in patients with oropharyngeal cancer. The development of oral mucositis is the main cause of interruption of antitumor therapy, which significantly affects the results of treatment of the main disease. Despite the fact that the disease is well studied in the literature, today there is no universal treatment and prevention protocol. The aim of this review is to analyze scientific publications devoted to the problems of etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment and prevention of oral mucositis.

**Key words:** oral mucositis, oropharyngeal region, antitumor therapy, radiation exposure

**For citation:** Eremina A.O., Zaderenko I.A., Ivanov S. Yu. et al. Oral mucositis in patients with oncological pathology of the oropharyngeal region: review. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;10(3):72–80. (In Russ.).

## Введение

Заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО) полости рта в России в 2018 г. составила 28,5 случая на 100 тыс. человек, при этом смертность в течение 1-го года после постановки диагноза достигает 34,2 % [1]. Максимальной эффективностью характеризуется комбинированное или комплексное лечение ЗНО полости рта и ротоглотки с включением химио-

и лучевой терапии [2, 3]. Лучевая терапия как самостоятельный вид лечения применяется в 17 % всех случаев рака полости рта и в 17,3 % всех случаев ЗНО глотки [1]. Одним из наиболее ранних и распространенных осложнений химиолучевой терапии является оральный мукозит (ОМ), развивающийся более чем у 70 % пациентов и часто требующий прерывания противоопухолевой терапии [4].

Оральный мукозит – это состояние, при котором происходит воспаление слизистой оболочки рта, глотки, пищевода и других отделов желудочно-кишечного тракта как осложнение противоопухолевого лечения. Наиболее высок риск развития ОМ при проведении лучевой терапии в режиме ускоренного фракционирования (41–56 %) и сочетанной химиолучевой терапии (до 43 %). При стандартной лучевой терапии он составляет 25–34 % [5].

### Патогенез

Согласно основной патогенетической теории ОМ, он развивается вследствие нарушения микроциркуляции и имеет неинфекционную природу (вопреки представлениям, бытовавшим до середины 1990-х). Доказано, что диффузия факторов роста из эндотелия сосудов подслизистого слоя к базальной мембране определяет толщину эпителиального слоя. Данный путь регуляции нарушается из-за гибели эндотелиоцитов [6].

Основываясь на этих данных, S. Sonis разработал классификацию ОМ, которая отражает 5 фаз его патогенеза и сейчас является общепринятой [7].

Данная модель патогенеза в настоящий момент является базой для изучения ОМ, но остается во многом гипотетической, все еще требующей дальнейшего уточнения [8].

### Классификация

Исследователи уделяют основное внимание острому ОМ. Выделяют 4 степени тяжести острого ОМ, которые имеют дозозависимый характер: от эритемы и незначительной боли до сливного эпителиита с выраженным болевым синдромом, отказом от приема пищи и др. [8–10].

Значительно реже у пациентов наблюдается хроническая форма ОМ, и, соответственно, она оказывается менее изученной. Хроническая форма ОМ требует абсолютно другого подхода к лечению и профилактике, что подтверждается рядом исследований [11, 12].

К отдаленным клиническим проявлениям ОМ относятся повреждения сосудов и мягких тканей, которые могут вызывать вторичную позднюю атрофию с повышенной эпителиальной восприимчивостью к травмирующим и инфекционным агентам [8].

Ранние изменения эпителия при лучевой терапии регрессируют через несколько недель после завершения лечения. Однако они рассматриваются как фактор риска развития поздних осложнений в ротовой полости (остеорадионекроза, хронических язв и др.) [13].

На сегодняшний день ОМ характеризуют 54 показателя, основными из которых являются 23, в том числе функциональное состояние (способность употреблять ту или иную пищу и жидкость), симптомы (дисгевзия, жжение, боль) и/или клинические признаки (гиперемия, язвы, отек, налет) в разнообразных сочетаниях.

### Осложнения

Наиболее тяжелое осложнение ОМ – присоединение инфекции и развитие бактериемии, септицемии и фунгемии [14, 15]. Наиболее часто при этом в крови выявляют *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis*. Инфекция, вызванная последним, на фоне терапии высокими дозами цитарабина может провоцировать развитие респираторного дистресс-синдрома [16]. Кроме того, при ОМ возможно присоединение грибковой инфекции. Наиболее часто она вызвана *Candida albicans*, но выявляют и другие разновидности *Candida*, такие как *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, а также *Mucor* и *Aspergillus*. Могут также развиваться осложнения со стороны пищеварительной системы, а именно гастроинтестинальные токсические реакции и венозно-окклюзионная болезнь печени [17, 18].

### Оценка тяжести

Не существует общепризнанного стандарта диагностики и лечения ОМ, что затрудняет работу с данной группой пациентов и делает невозможным контроль эффективности проведенных манипуляций [19, 20]. Большинство специалистов используют классификацию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Разработаны 3 шкалы оценки токсичности у пациентов старше 18 лет: шкала оценки тяжести ОМ (Oral Mucositis Assessment Scale), индекс оральной токсичности ВОЗ (WHO Oral Toxicity Scale) и критерии общей токсичности Национального института рака США (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria). Индекс оральной токсичности ВОЗ определяется с учетом анатомических, симптоматических и функциональных критериев.

При дифференциальной диагностике ОМ исключают герпетический, афтозный, язвенно-некротический и гангренозный стоматит, хроническую травму, вызванную ношением съемного протеза, кандидоз [21].

### Факторы риска

Факторами риска развития ОМ являются вредные привычки (употребление алкоголя и курение), несостоятельность ортопедических и ортодонтических конструкций, наличие пломб, несанированное состояние полости рта, женский пол, большая площадь и интенсивность облучения, кратность повторения и накопленная доза, а также применение некоторых химиотерапевтических препаратов [22], например цисплатина и 5-фторурацила, что увеличивает риск возникновения ОМ не только в комбинации с облучением, но и без него [23].

### Лечение и профилактика

Исследователи уделяют большое внимание профилактике и лечению ОМ. Более 300 исследований за последние 10 лет было проведено с целью оценки

эффективности средств и методов профилактики и лечения ОМ. Всего несколько из них оцениваются учеными как эффективные, лишь десятки – как перспективные, соответствующие современной теории патогенеза ОМ, но требующие дополнительных клинических исследований [10, 13].

На сегодняшний день вопрос о наиболее эффективном методе профилактики и лечения ОМ остается открытым. Унифицированного алгоритма лечения и профилактики на сегодняшний день также не существует. Тем не менее исследовательская группа по мукозитам Многонациональной ассоциации специалистов по поддерживающей терапии при раке и Международного общества по изучению онкологических заболеваний полости рта (Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology, MASCC/ISOO) разработала практическое руководство по лечению вторичного ОМ, впервые опубликованное в 2004 г. [24]. Руководство было обновлено в 2007 г. [25], а затем в 2014 г. [26].

Данное руководство включает рекомендации по профилактике ОМ, основанные на убедительных доказательствах эффективности тех или иных лечебных мероприятий.

1. Рекомендуется проводить 30-минутную криотерапию полости рта для предотвращения ОМ у пациентов, проходящих болюсную 5-фторурациловую химиотерапию (уровень достоверности доказательств (УДД) 2).
2. Рекомендуется использовать жидкость для полоскания рта с бензидамином для предотвращения ОМ у пациентов с раком головы и шеи, получающих умеренную дозу облучения (до 50 Гр) без сопутствующей химиотерапии (УДД 1).
3. В руководстве MASCC/ISOO также перечислены другие мероприятия, которые могут принести пользу, но их эффективность подтверждена менее убедительными доказательствами.
4. Предлагается использовать протоколы по уходу за полостью рта для предотвращения ОМ во всех возрастных группах и при всех методиках лечения рака (УДД 3).
5. Предлагается использовать низкоинтенсивную лазерную терапию (с длиной волны 632,8 нм) для предотвращения ОМ у пациентов, проходящих лучевую терапию без сопутствующей химиотерапии при раке головы и шеи (УДД 3).
6. Трансдермальный фентанил может быть эффективным в лечении боли, вызванной ОМ, у пациентов, проходящих традиционную или высокодозную химиотерапию в сочетании с полным облучением тела или без него (УДД 3).
7. Предполагается, что 0,2 % раствор морфина для полоскания рта может быть эффективен в лечении боли при ОМ у пациентов, проходящих химиотерапию при раке головы и шеи (УДД 3).

8. Предполагается, что жидкость для полоскания рта с содержанием 0,5 % доксепина может быть эффективна в лечении боли, вызванной ОМ (УДД 4).

9. Предполагается, что пероральный прием препаратов цинка может использоваться для предотвращения ОМ у пациентов с раком полости рта, проходящих лучевую терапию или химиолучевую терапию (УДД 3).

В руководстве MASCC/ISOO перечислены и те мероприятия и средства, при исследовании которых получены убедительные доказательства их неэффективности.

1. Не рекомендуется использовать антимикробные таблетки РТА (полимиксин, тобрамицин, амфотерицин) и ВСоГ (бацитрацин, клотримазол, гентамицин) и пасту РТА для предотвращения ОМ у пациентов, проходящих лучевую терапию по поводу рака головы и шеи (УДД 2).

2. Не рекомендуется использовать противомикробную жидкость для полоскания рта с изегананом для предотвращения ОМ у пациентов, проходящих высокодозную химиотерапию с полным облучением тела или без него и трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (УДД 2), или у пациентов, проходящих лучевую терапию или сочетанную химиолучевую терапию при раке головы и шеи (УДД 2).

3. Не рекомендуется применять сукральфат для полоскания рта с целью профилактики ОМ у пациентов, проходящих химиотерапию при раке (УДД 1), или у пациентов, проходящих лучевую терапию (УДД 1) или сочетанную химиолучевую терапию (УДД 2) при раке головы и шеи.

4. Не рекомендуется использовать сукральфат для полоскания рта с целью лечения пациентов, которые проходят химиотерапию при раке (УДД 1), или пациентов, проходящих лучевую терапию (УДД 2) при раке головы и шеи.

В руководстве MASCC/ISOO также не рекомендовано применять некоторые средства, неэффективность которых не подтверждена достаточно убедительными доказательствами.

1. Предлагается не использовать хлоргексидин для полоскания рта с целью профилактики ОМ у пациентов, проходящих лучевую терапию при раке головы и шеи (УДД 3).

2. Предлагается не использовать мизопростол для полоскания рта с целью профилактики ОМ у пациентов, проходящих лучевую терапию при раке головы и шеи (УДД 3).

Со времени выхода последней редакции руководства MASCC/ISOO в 2014 г. было опубликовано большое количество работ по проблеме профилактики и лечения ОМ. Данные работы станут основанием

для дальнейшего обновления практического руководства.

Основные методы лечения и профилактики, эффективность которых продолжает изучаться, можно разделить на 7 групп:

- 1) базовый уход за полостью рта;
- 2) факторы роста и цитокины;
- 3) противовоспалительные агенты;
- 4) противомикробные препараты, покрывающие агенты, анестетики и анальгетики;
- 5) лазерная и другая световая терапия;
- 6) криотерапия;
- 7) природные и разные другие агенты [26].

#### **Базовый уход за полостью рта**

В данном разделе были рассмотрены:

- хлоргексидин (подтверждена рекомендация не использовать) [16, 27–46];
- физиологический раствор и бикарбонат натрия для полоскания полости рта (рекомендовать или не рекомендовать невозможно, так как данные не поддаются оценке или противоречивы) [28, 47–50];
- профессиональная гигиена полости рта [49, 51–55] и обучение пациентов правильной гигиене полости рта [56–58] (никаких руководящих указаний не разработано).

#### **Противовоспалительные агенты**

Систематический обзор [59] подтвердил данную в руководстве [26] рекомендацию по применению бензидамина для полоскания рта с целью профилактики ОМ, вызванного лучевой терапией у пациентов с раком головы и шеи. Предложено также использовать бензидамин у пациентов с раком головы и шеи, проходящих химиолучевую терапию.

Не дано рекомендаций по поводу применения ребамипида [60], цеlexоксифа [61], ирсогладина малеата [62], мизопростола [63–66].

#### **Противомикробные препараты, покрывающие агенты, анестетики и анальгетики**

Актуальными остаются рекомендации, данные в руководстве MASCC/ISOO по поводу нежелательности использования антимикробных пастилок РТА (полимиксин, тобрамицин, амфотерицин), ВСоG (бацитрацин, клотримазол, гентамицин), пасты РТА, сукральфата и изеганана для предотвращения ОМ [61].

Проведены также исследования ацикловира, кларитромицина, нистатина, повидон-йода, флуконазола, гиалуроната натрия местного действия, тетракаина, диклонин, MGI-209 (с бензокаином), кокаина, аметокаина, капсаицина, метадона, кетамина, нор-триптилина и габапентина. Какие-либо рекомендации на данный момент отсутствуют [67].

#### **Лазерная и другая световая терапия**

Произошло повышение уровня убедительности рекомендаций по использованию низкоинтенсивной лазерной терапии (с длиной волны 632,8 нм) с целью предотвращения ОМ у пациентов, проходящих лучевую терапию без сопутствующей химиотерапии при раке головы и шеи [68, 69].

На основе новых публикаций была дана рекомендация по использованию низкоинтенсивной лазерной терапии с целью предотвращения ОМ у пациентов, проходящих лучевую терапию с сопутствующей химиотерапией при раке головы и шеи [70–73].

#### **Криотерапия**

Данные исследований подтверждают обоснованность рекомендаций по применению криотерапии для профилактики ОМ у пациентов, которым болюсно вводится 5-фторурацил. Сформулировать другие рекомендации по применению криотерапии невозможно из-за неубедительности доказательств [61, 74].

#### **Природные и иные агенты**

В нескольких новых рандомизированных контролируемых исследованиях установлена неэффективность перорального приема препаратов цинка в профилактике ОМ у пациентов с раком полости рта, проходящих лучевую или химиолучевую терапию [61, 75, 76], но в 1 новом исследовании продемонстрирована его эффективность [77]. Из-за противоречивости данных применение цинка теперь не рекомендовано [78].

Разработаны новые предложения. Во-первых, предполагается, что положительный эффект может оказывать комбинированное (местное и системное) использование меда для профилактики ОМ у больных раком головы и шеи, проходящих лучевую или химиолучевую терапию [79–84]. Во-вторых, не рекомендовано использование жевательной резинки для профилактики ОМ у детей с онкологическими заболеваниями системы кроветворения или солидными ЗНО, проходящих химиотерапию [85].

Исследована эффективность витамина Е, селена, фолиевой кислоты и кальцитриола, но из-за использования их в комбинации с другими средствами невозможно сделать какие-либо точные выводы о каждом агенте в отдельности [86].

Рассмотрены результаты применения других средств, таких как прополис (также в сочетании с бикарбонатом натрия [87] и комплексом трав (алоэ вера, календулой и ромашкой [88])), траумель, куркумин, hangeshashinto (TJ-14) [89], ромашка, пикногенол [90], лист оливы [91], кангфуксин [92], листья чая, гидролизированный белок пшеницы [93], растительное соединение на основе гвоздики [94], лакрица [95], календула [96], тысячелистник [97], пыльца финиковой пальмы [98], смесь на основе лапачо (муравьиное дерево) и гиалуроновой кислоты,

зеленого чая, эрисимо, прополиса, календулы и подо-  
рожника (OraSol Plus) [99] и смесь на основе черники,  
плодов маклей сердцевидной и корня эхинацеи узко-  
листной [100]. Из-за ограниченности или противоре-  
чивости данных никаких рекомендаций по их приме-  
нению дать невозможно.

В 2 исследованиях продемонстрирован положи-  
тельный эффект пробиотиков на основе лактобацилл  
и лактококков, которые применялись внутрь и местно  
для профилактики ОМ у больных раком головы и шеи  
[101, 102]. Но из-за ограниченности данных рекомен-  
довать этот метод нельзя.

Изучено также влияние жидкости для полоскания  
рта с фенилбутиратным гелем [103], фенитоина [104],  
перорального бета-глюкана [105], супернатанта тромбо-  
цитарного геля [106] и анкаферда [107]. Ни для одного  
из этих средств невозможно было разработать ка-  
кие-либо рекомендации.

### Заключение

На сегодняшний день проблема лечения ОМ стоит  
достаточно остро. Во-первых, отсутствует общепри-  
нятый протокол лечения и профилактики данного за-

болевания, что является отрицательным социально-  
экономическим фактором.

Для системного лечения используют различные  
препараты, но ни один из них не улучшает микроцир-  
куляцию, нарушение которой рассматривается сегодня  
как основной патогенетический механизм развития  
ОМ. Поиск активных веществ и разработка препаратов  
для системной терапии при ОМ сложны, так как ми-  
кроциркуляция – многозвеньевой механизм. Прове-  
дено много исследований эффективности местных  
противовоспалительных, противомикробных средств,  
факторов роста и цитокинов, низкоинтенсивной ла-  
зерной терапии, криотерапии и препаратов на основе  
разных природных агентов, а также методов ухода  
за полостью рта. В доступной нам литературе имеются  
единичные упоминания об улучшении реологических  
свойств крови и микроциркуляции тканей в зоне пер-  
вичного воздействия.

Дальнейшие исследования должны быть направле-  
ны на повышение доказательного уровня существующих  
методов лечения и профилактики, а также на разработ-  
ку новых эффективных лечебно-профилактических  
мероприятий.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. 250 с. Доступно по: [https://glavonco.ru/cancer\\_register/Забол\\_2018\\_Электр.pdf](https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2018_Электр.pdf). [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertzena, 2018. 250 p. Available at: [https://glavonco.ru/cancer\\_register/Забол\\_2018\\_Электр.pdf](https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2018_Электр.pdf). (In Russ.)].
2. Канаев С.В. Принципы и обоснование химиолучевого лечения злокачественных опухолей. Практическая онкология 2008;9(1):1–8. [Kanaev S.V. Principles and justification of chemo-radiotherapy of malignant tumors. Practical oncology 2008;9(1):1–8. (In Russ.)].
3. Langendijk J.A., Leemans C.R., Buter J. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature. J Clin Oncol 2004;22(22):4604–12. DOI: 10.1200/JCO.2004.10.074.
4. Trotti A., Bellm L.A., Epstein J.B. et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. Radiother Oncol 2003;66(3):253–62. DOI: 10.1016/s0167-8140(02)00404-8.
5. Sonis S.T. Efficacy of palifermin (keratinocyte growth factor-1) in the amelioration of oral mucositis. Core Evid 2010;4:199–205. DOI: 10.2147/ce.s5995.
6. Sonis S., Clark J. Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy. Oncology (Williston Park) 1991;5(12):11–22. DOI: 10.2147/ce.s5995.
7. Sonis S.T. The pathobiology of mucositis. Nat Rev Cancer 2004;4(4):277–84. DOI: 10.1038/nrc1318.
8. Gruber S., Dörr W. Tissue reactions to ionizing radiation – oral mucosa. Mutat Res 2016;770(Pt B):292–8. DOI: 10.1016/j.mrrev.2016.07.007.
9. Dörr W., Schmidt M. Normal tissue radiobiology. In: Comprehensive biomedical physics. Elsevier, 2014. Pp. 75–95.
10. Elting L.S., Keefe D.M., Sonis S.T. et al. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. Cancer 2008;113(10):2704–13. DOI: 10.1002/cncr.23898.
11. Elad S., Zadik Y. Chronic oral mucositis after radiotherapy to the head and neck: a new insight. Support Care Cancer 2016;24(11):4825–30. DOI: 10.1007/s00520-016-3337-5.
12. Elting L.S., Cooksley C., Chambers et al. The burdens of cancer therapy: clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. Cancer 2003;98(7):1531–9. DOI: 10.1002/cncr.11671.
13. Peterson D.E., Doerr W., Hovan A. et al. Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. Support Care Cancer 2010;18(8):1089–98. DOI: 10.1007/s00520-010-0898-6.
14. Al-Dasooqi N., Sonis S.T., Bowen J.M. et al. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. Support Care Cancer 2013;21(7):2075–83. DOI: 10.1007/s00520-013-1810-y.
15. Elting L.S., Cooksley C.D., Chambers M.S., Garden A.S. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68(4):1110–20. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.053.

16. Ferretti G.A., Ash R.C., Brown A.T. et al. Control of oral mucositis and candidiasis in marrow transplantation: a prospective, double-blind trial of chlorhexidine digluconate oral rinse. *Bone Marrow Transplant* 1988;3(5):483–93.
17. Rapoport A.P., Miller Watelet L.F., Linder T. et al. Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem-cell transplants. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2446–53. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.8.2446.
18. Wingard J.R., Merz W.G., Rinaldi M.G. et al. Increase in *Candida Krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991;325(18):1274–7. DOI: 10.1056/NEJM199110313251803.
19. Parulekar W., Mackenzie R., Bjarnason G., Jordan R.C. Scoring oral mucositis. *Oral Oncology* 1998;34(1):63–71. DOI: 10.1016/s1368-8375(97)00065-1.
20. Sonis S.T., Elting L.S., Keefe D. et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer* 2004;100(9 Suppl): 1995–2025. DOI: 10.1002/cncr.20162.
21. Maria O.M., Eliopoulos N., Muanza T. Radiation-induced oral mucositis. *Front Oncol* 2017;7:89. DOI: 10.3389/fonc.2017.00089.
22. Gholizadeh N., Sheykhbahaei N., Sadrzadeh-Afshar M.-S. New treatment approaches of oral mucositis: a review of literature. *Adv Hum Biol* 2016;6(2):66.
23. Traktama D.O., Sufiawati I. Oral mucositis severity in patient with head and neck cancer undergoing chemotherapy and/or radiotherapy. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia* 2018;4(1):52.
24. Rubenstein E.B., Peterson D.E., Schubert M. et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004;100(9 Suppl):2026–46. DOI: 10.1002/cncr.20163.
25. Keefe D.M., Schubert M.M., Elting L.S. et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007;109(5):820–31. DOI: 10.1002/cncr.22484.
26. Lalla R.V., Bowen J., Barasch A. et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014;120(10):1453–61. DOI: 10.1002/cncr.28592.
27. Cheng K.K.F., Chang A.M., Yuen M.P. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: a randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. *Eur J Cancer* 2004;40(8):1208–16. DOI: 10.1016/j.ejca.2003.10.023.
28. Choi S.E., Kim H.S. Sodium bicarbonate solution *versus* chlorhexidine mouthwash in oral care of acute leukemia patients undergoing induction chemotherapy: a randomized controlled trial. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)* 2012;6(2):60–6. DOI: 10.1016/j.anr.2012.05.004.
29. Diaz-Sanchez R.M., Pachón-Ibáñez J., Marin-Conde F. et al. Double-blind, randomized pilot study of bioadhesive chlorhexidine gel in the prevention and treatment of mucositis induced by chemoradiotherapy of head and neck cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2015;20(3):e378–85. DOI: 10.4317/medoral.20338.
30. Dodd M.J., Dibble S.L., Miaskowski C. et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90(1):39–47. DOI: 10.1067/moe.2000.105713.
31. Epstein J.B., Vickers L., Spinelli J., Reece D. Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73(6):682–9. DOI: 10.1016/0030-4220(92)90009-f.
32. Ferretti G.A., Raybould T.P., Brown A.T. et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy- and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;69(3):331–8. DOI: 10.1016/0030-4220(90)90295-4.
33. Foote R.L., Loprinzi C.L., Frank A.R. et al. Randomized trial of a chlorhexidine mouthwash for alleviation of radiation-induced mucositis. *J Clin Oncol* 1994;12(12):2630–3. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.12.2630.
34. Kin-Fong Cheng K., Ka Tsui Yuen J. A pilot study of chlorhexidine and benzydamine oral rinses for the prevention and treatment of irradiation mucositis in patients with head and neck cancer. *Cancer Nurs* 2006;29(5):423–30. DOI: 10.1097/00002820-200609000-00012.
35. Madan Kumar P.D., Sequeira P.S., Shenoy K., Shetty J. The effect of three mouthwashes on radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck malignancies: a randomized control trial. *J Cancer Res Ther* 2008;4(1):3–8. DOI: 10.4103/0973-1482.39597.
36. Mehdipour M., Taghavi Zeno A., Asvadi Kermani I., Hosseinpour A. A comparison between zinc sulfate and chlorhexidine gluconate mouthwashes in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis. *Daru* 2011;19(1):71–3.
37. Mutters N.T., Neubert T.R., Nieth R., Mutters R. The role of Octenidol®, Glandomed® and chlorhexidine mouthwash in the prevention of mucositis and in the reduction of the oropharyngeal flora: a double-blind randomized controlled trial. *GMS Hyg Infect Control* 2015;10:Doc05. DOI: 10.3205/dgkh000248.
38. Pitten F.A., Kiefer T., Buth C. et al. Do cancer patients with chemotherapy-induced leukopenia benefit from an antiseptic chlorhexidine-based oral rinse? A double-blind, block-randomized, controlled study. *J Hosp Infect* 2003;53(4): 283–91. DOI: 10.1053/jhin.2002.1391.
39. Raether D., Walker P.O., Bostrum B., Weisdorf D. Effectiveness of oral chlorhexidine for reducing stomatitis in a pediatric bone marrow transplant population. *Pediatr Dent* 1989;11(1):37–42.
40. Roopashri G., Jayanthi K., Guruprasad R. Efficacy of benzydamine hydrochloride, chlorhexidine, and povidone iodine in the treatment of oral mucositis among patients undergoing radiotherapy in head and neck malignancies: a drug trail. *Contemp Clin Dent* 2011;2(1):8–12. DOI: 10.4103/0976-237X.79292.
41. Samaranyake L.P., Robertson A.G., MacFarlane T.W. et al. The effect of chlorhexidine and benzydamine mouthwashes on mucositis induced by therapeutic irradiation. *Clin Radiol* 1988;39(3):291–4. DOI: 10.1016/s0009-9260(88)80538-5.
42. Sorensen J.B., Skovsgaard T., Bork E. et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of chlorhexidine prophylaxis for 5-fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis with nonblinded randomized comparison to oral cooling (cryotherapy) in gastrointestinal malignancies. *Cancer* 2008;112(7): 1600–6. DOI: 10.1002/cncr.23328.
43. Spijkervet F.K.L., van Saene H.K., Panders A.K. et al. Effect of chlorhexidine rinsing on the oropharyngeal ecology in patients with head and neck cancer who have irradiation mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67(2):154–61.
44. Milstone A.M., Passaretti C.L., Perl T.M. Chlorhexidine: expanding the armamentarium for infection control and prevention. *Clin Infect Dis* 2008;46(2):274–81. DOI: 10.1086/524736.
45. Weisdorf D.J., Bostrum B., Raether D. et al. Oropharyngeal mucositis complicating bone marrow transplantation: prognostic factors and the effect of chlorhexidine mouth rinse. *Bone Marrow Transplant* 1989;4(1):89–95.
46. McGaw W.T., Belch A. Oral complications of acute leukemia: Prophylactic impact of a chlorhexidine mouth rinse regimen. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60(3):275–80. DOI: 10.1016/0030-4220(85)90311-1.
47. Feber T. Management of mucositis in oral irradiation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996;8(2):106–11. DOI: 10.1016/s0936-6555(96)80116-6.
48. Hong C.H.L., Gueiros L.A., Fulton J.S. et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer* 2019;27(10):3949–67. DOI: 10.1007/s00520-019-04848-4.

49. Saito H., Watanabe Y., Sato K. et al. Effects of professional oral health care on reducing the risk of chemotherapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2014;22(11):2935–40. DOI: 10.1007/s00520-014-2282-4.
50. Vokurka S., Bystrická E., Koza V. et al. The comparative effects of povidone-iodine and normal saline mouthwashes on oral mucositis in patients after high-dose chemotherapy and APBSCT – results of a randomized multicentre study. *Support Care Cancer* 2005;13(7):554–8. DOI: 10.1007/s00520-005-0792-9.
51. Gürkan C.A., Özcan M., Karakuş Ö. et al. Periodontal status and post-transplantation complications following intensive periodontal treatment in patients underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation conditioned with myeloablative regimen. *Int J Dent Hyg* 2013;11(2):84–90. DOI: 10.1111/j.1601-5037.2012.00550.x.
52. Kashiwazaki H., Matsushita T., Sugita J. et al. Professional oral health care reduces oral mucositis and febrile neutropenia in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 2012;20(2):367–73. DOI: 10.1007/s00520-011-1116-x.
53. Kubota K., Kobayashi W., Sakaki H. et al. Professional oral health care reduces oral mucositis pain in patients treated by superselective intra-arterial chemotherapy concurrent with radiotherapy for oral cancer. *Support Care Cancer* 2015;23(11):3323–9. DOI: 10.1007/s00520-015-2774-x.
54. Santos P.S., Coracin F.L., Barros J.C. et al. Impact of oral care prior to HSCT on the severity and clinical outcomes of oral mucositis. *Clin Transplant* 2011;25(2):325–8. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2010.01283.x.
55. Yokota T., Tachibana H., Konishi T. et al. Multicenter phase II study of an oral care program for patients with head and neck cancer receiving chemoradiotherapy. *Support Care Cancer* 2016;24(7):3029–36. DOI: 10.1007/s00520-016-3122-5.
56. Leppla L., De Geest S., Fierz K. An oral care self-management support protocol (OrCaSS) to reduce oral mucositis in hospitalized patients with acute myeloid leukemia and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a randomized controlled pilot study. *Support Care Cancer* 2016;24(2):773–82. DOI: 10.1007/s00520-015-2843-1.
57. Schmidt H., Boese S., Bauer A. et al. Interdisciplinary care programme to improve self-management for cancer patients undergoing stem cell transplantation: a prospective non-randomised intervention study. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2017;26(4). DOI: 10.1111/ecc.12458.
58. Yavuz B., Bal Yılmaz H. Investigation of the effects of planned mouth care education on the degree of oral mucositis in pediatric oncology patients. *J Pediatr Oncol Nurs* 2015;32(1):47–56. DOI: 10.1177/1043454214554011.
59. Ariyawardana A., Cheng K.K.F., Kandwal A. et al. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer* 2019;27(10):3985–95. DOI: 10.1007/s00520-019-04888-w.
60. Yasuda T., Chiba H., Satomi T. et al. Preventive effect of rebamipide gargle on chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with oral cancer: a pilot study. *J Oral Maxillofac Res* 2011;2(4):e3. DOI: 10.5037/jomr.2011.2403.
61. Lalla R.V., Choquette L.E., Curley K.F. et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of celecoxib for oral mucositis in patients receiving radiation therapy for head and neck cancer. *Oral Oncol* 2014;50(11):1098–103. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.08.001.
62. Nomura M., Kamata M., Kojima H. et al. Irsogladine maleate reduces the incidence of fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis. *Ann Oncol* 2013;24(4):1062–6. DOI: 10.1093/annonc/mds584.
63. Dueñas-Gonzalez A., Sobrevilla-Calvo P., Frias-Mendivil M. et al. Misoprostol prophylaxis for high-dose chemotherapy-induced mucositis: a randomized double-blind study. *Bone Marrow Transplant* 1996;17(5):809–12.
64. Hanson W.R., Marks J.E., Reddy S.P. et al. Protection from radiation-induced oral mucositis by a mouth rinse containing the prostaglandin E1 analog, misoprostol: a placebo controlled double blind clinical trial. *Adv Exp Med Biol* 1997;400(B):811–8.
65. Lalla R.V., Gordon G.B., Schubert M. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of misoprostol for oral mucositis secondary to high-dose chemotherapy. *Support Care Cancer* 2012;20(8):1797–804. DOI: 10.1007/s00520-011-1277-7.
66. Venes M.J., Foroudi F., Gebiski V. et al. Use of topical misoprostol to reduce radiation-induced mucositis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Australas Radiol* 2006;50(5):468–74. DOI: 10.1111/j.1440-1673.2006.01628.x.
67. Saunders D.P., Epstein J.B., Elad S. et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21(11):3191–207. DOI: 10.1007/s00520-013-1871-y.
68. Migliorati C., Hewson I., Lalla R.V. et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21(1):333–41. DOI: 10.1007/s00520-012-1605-6.
69. Zadik Y., Arany P.R., Fregnani E.R. et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer* 2019;27(10):3969–83. DOI: 10.1007/s00520-019-04890-2.
70. Antunes H.S., Herchenhorn D., Small I.A. et al. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. *Radiother Oncol* 2013;109(2):297–302. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.08.010.
71. Gautam A.P., Fernandes D.J., Vidyasagar M.S. et al. Effect of low-level laser therapy on patient reported measures of oral mucositis and quality of life in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy – a randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2013;21(5):1421–8. DOI: 10.1007/s00520-012-1684-4.
72. Gouvêa De Lima A., Villar R.C., de Castro G. Jr et al. Oral mucositis prevention by low-level laser therapy in head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: a phase III randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1):270–5. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.012.
73. Oton-Leite A.F., Silva G.B., Morais M.O. et al. Effect of low-level laser therapy on chemoradiotherapy-induced oral mucositis and salivary inflammatory mediators in head and neck cancer patients. *Lasers Surg Med* 2015;47(4):296–305. DOI: 10.1002/lsm.22349.
74. Peterson D.E., Ohrn K., Bowen J. et al. Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. *Support Care Cancer* 2013;21(1):327–32. DOI: 10.1007/s00520-012-1562-0.
75. Gorgu S.Z., Ilknur A., Sercan O. et al. The effect of zinc sulphate in the prevention of radiation induced oral mucositis in patents with head and neck cancer. *Iranian J Radiat Res* 2013;11:111–6.
76. Sangthawan D., Phunggrassami T., Sinkitjarunchai W. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of zinc sulfate supplementation for alleviation of radiation-induced oral mucositis and pharyngitis in head and neck cancer patients. *J Med Assoc Thai* 2013;96(1):69–76.
77. Moslemi D., Babae N., Damavandi M. et al. Oral zinc sulphate and prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a double blind, randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Res* 2014;12:235–41.
78. Yarom N., Hovan A., Bossi P. et al. Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines-part 1: vitamins, minerals, and nutritional supplements. *Support Care Cancer*

- 2019;27(10):3997–4010.  
DOI: 10.1007/s00520-019-04887-x.
79. Biswal B.M., Zakaria A., Ahmad N.M. Topical application of honey in the management of radiation mucositis: a preliminary study. *Support Care Cancer* 2003;11(4):242–8.  
DOI: 10.1007/s00520-003-0443-y.
80. Jayachandran S., Balaji N. Evaluating the effectiveness of topical application of natural honey and benzydamine hydrochloride in the management of radiation mucositis. *Indian J Palliat Care* 2012;18(3):190–5.  
DOI: 10.4103/0973-1075.105689.
81. Maiti P.K., Ray A., Mitra T.N. The effect of honey on mucositis induced by chemoradiation in head and neck cancer. *J Indian Med Assoc* 2012;110(7):453–6.
82. Motallebnejad M., Akram S., Moghadamnia A. et al. The effect of topical application of pure honey on radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial. *J Contemp Dent Pract* 2008;9(3):40–7.
83. Rashad U.M., Al-Gezawy S.M., El-Gezawy E., Azzaz A.N. Honey as topical prophylaxis against radiochemotherapy-induced mucositis in head and neck cancer. *J Laryngol Otol* 2009;123(2):223–8.  
DOI: 10.1017/S0022215108002478.
84. Samdariya S., Lewis S., Kauser H. et al. A randomized controlled trial evaluating the role of honey in reducing pain due to radiation induced mucositis in head and neck cancer patients. *Indian J Palliat Care* 2015;21(3):268–73.  
DOI: 10.4103/0973-1075.164892.
85. Yarom N., Hovan A., Bossi P. et al. Systematic review of natural and miscellaneous agents, for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines – part 2: honey, herbal compounds, saliva stimulants, probiotics, and miscellaneous agents. *Support Care Cancer* 2020;28(5):2457–72.  
DOI: 10.1007/s00520-019-05256-4.
86. Chitapanarux I., Traisathit P., Chitapanarux T. et al. Arginine, glutamine, and fish oil supplementation in cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy: a randomized control study. *Curr Probl Cancer* 2020;44(1):121–32.  
DOI: 10.1016/j.currprobcancer.2019.05.005.
87. Piredda M., Facchinetti G., Biagioli V. et al. Propolis in the prevention of oral mucositis in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a pilot randomised controlled trial. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2017;26(6).  
DOI: 10.1111/ecc.12757.
88. Marucci L., Farneti A., Di Ridolfi P. et al. Double-blind randomized phase III study comparing a mixture of natural agents versus placebo in the prevention of acute mucositis during chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Head Neck* 2017;39(9):1761–9.  
DOI: 10.1002/hed.24832.
89. Matsuda C., Munemoto Y., Mishima H. et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study of TJ-14 (Hangeshashinto) for infusional fluorinated-pyrimidine-based colorectal cancer chemotherapy-induced oral mucositis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;76(1):97–103.  
DOI: 10.1007/s00280-015-2767-y.
90. Khurana H., Pandey R.K., Saksena A.K., Kumar A. An evaluation of vitamin E and pycnogenol in children suffering from oral mucositis during cancer chemotherapy. *Oral Dis* 2013;19(5):456–64.  
DOI: 10.1111/odi.12024.
91. Ahmed K.M. The effect of olive leaf extract in decreasing the expression of two pro-inflammatory cytokines in patients receiving chemotherapy for cancer. A randomized clinical trial. *Saudi Dent J* 2013;25(4):141–7.  
DOI: 10.1016/j.sdentj.2013.09.001.
92. Luo Y., Feng M., Fan Z. et al. Effect of kangfuxin solution on chemo/radiotherapy-induced mucositis in nasopharyngeal carcinoma patients: a multicenter, prospective randomized phase III clinical study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016;2016:8692343.  
DOI: 10.1155/2016/8692343.
93. Carulli G., Rocco M., Panichi A. et al. Treatment of oral mucositis in hematologic patients undergoing autologous or allogeneic transplantation of peripheral blood stem cells: a prospective, randomized study with a mouthwash containing *Camelia Sinensis* leaf extract. *Hematol Rep* 2013;5(1):21–5.  
DOI: 10.4081/hr.2013.e6.
94. Kong M., Hwang D.-S., Yoon S.W., Kim J. The effect of clove-based herbal mouthwash on radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a single-blind randomized preliminary study. *Oncotargets Ther* 2016;9:4533–8. DOI: 10.2147/OTT.S108769.
95. Das D., Chandola H., Agarwal S. Protective effect of *Yashtimadhu* (*Glycyrrhiza glabra*) against side effects of radiation/chemotherapy in head and neck malignancies. *Ayu* 2011;32(2):196–9.  
DOI: 10.4103/0974-8520.92579.
96. Babae N., Moslemi D., Khalilpour M. et al. Antioxidant capacity of calendula officinalis flowers extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: A randomized controlled clinical study. *Daru* 2013;21(1):18.  
DOI: 10.1186/2008-2231-21-18.
97. Miranzadeh S., Adib-Hajbaghery M., Soleymanpoor L., Ehsani M. A new mouthwash for chemotherapy induced stomatitis. *Nurs Midwifery Stud* 2014;3(3):e20249.  
DOI: 10.17795/nmsjournal20249.
98. Elkerm Y., Tawashi R. Date palm pollen as a preventative intervention in radiation- and chemotherapy-induced oral mucositis: a pilot study. *Integr Cancer Ther* 2014;13(6):468–72.  
DOI: 10.1177/1534735414547110.
99. Giacomelli I., Scartoni D., Fiammetta M. et al. Oral Lapacho-based medication: an easy, safe, and feasible support to prevent and/or reduce oral mucositis during radiotherapy for head and neck cancer. *Nutr Cancer* 2015;67(8):1249–53.  
DOI: 10.1080/01635581.2015.1082114.
100. Bertoglio J.C., Calderón S., Lesina B. et al. Effect of SAMITAL® in the treatment of chemotherapy-induced mucositis in adult oncohematological patients. *Future Oncol* 2013;9(11):1727–32.  
DOI: 10.2217/fon.13.164.
101. Limaye S.A., Haddad R.I., Cilli F. et al. Phase 1b, multicenter, single blinded, placebo-controlled, sequential dose escalation study to assess the safety and tolerability of topically applied AG013 in subjects with locally advanced head and neck cancer receiving induction chemotherapy. *Cancer* 2013;119(24):4268–76.  
DOI: 10.1002/cncr.28365.
102. Sharma A., Rath G.K., Chaudhary S.P. et al. *Lactobacillus brevis* CD2 lozenges reduce radiation- and chemotherapy-induced mucositis in patients with head and neck cancer: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur J Cancer* 2012;48(6):875–81.  
DOI: 10.1016/j.ejca.2011.06.010.
103. Yen S.H., Wang L.-W., Lin Y.-H. et al. Phenylbutyrate mouthwash mitigates oral mucositis during radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(4):1463–70.  
DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.029.
104. Baharvand M., Hamian M., Moosavizadeh M.A. et al. Phenytoin mouthwash to treat cancer therapy-induced oral mucositis: a pilot study. *Indian J Cancer* 2015;52(1):81–5.  
DOI: 10.4103/0019-509X.175597.
105. Karaca H., Bozkurt O., Ozaslan E. et al. Positive effects of oral  $\beta$ -glucan on mucositis and leukopenia in colorectal cancer patients receiving adjuvant FOLFOX-4 combination chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(8):3641–4.  
DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.8.3641.
106. Bonfili P., Gravina G.L., Marampon F. et al. Oral platelet gel supernatant plus supportive medical treatment versus supportive medical treatment in the management of radiation-induced oral mucositis. *Am J Clin Oncol* 2017;40(4):336–41.  
DOI: 10.1097/COC.000000000000177.
107. Atay M.H., Aslan N.A., Aktimur S., Buyukkaya P. et al. Safety and efficacy of ankaferd hemostat (ABS) in the chemotherapy-induced oral mucositis. *UHOD Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi* 2015;25(3):166–171.  
DOI: 10.4999/uhod.15811.



**Вклад авторов**

А.О. Ерёмкина, И.А. Задеренко: написание текста статьи;  
С.Ю. Иванов, С.Б. Алиева, А.Б. Дымников: научное редактирование текста статьи;  
А.В. Хромушина, Б.Г. Пхешхова: обзор публикаций по теме статьи.

**Authors' contributions**

A.O. Eremina, I.A. Zaderenko: article writing;  
S.Yu. Ivanov, S.B. Alieva, A.B. Dymnikov: commented on the manuscript;  
A.V. Khromushina, B.G. Pkhashkhova: reviewing of publications of the article's theme.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.О. Ерёмкина / A.O. Eremina: <https://orcid.org/0000-0002-7634-1384>  
И.А. Задеренко / I.A. Zaderenko: <https://orcid.org/0000-0003-0183-4827>  
С.Ю. Иванов / S.Yu. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-5458-0192>  
С.Б. Алиева / S.B. Alieva: <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>  
А.Б. Дымников / A.B. Dymnikov: <https://orcid.org/0000-0001-8980-6235>  
А.В. Хромушина / A.V. Khromushina: <https://orcid.org/0000-0003-1673-7261>  
Б.Г. Бхешхова / B.G. Pkhashkhova: <https://orcid.org/0000-0003-1448-1733>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 19.05.2020. **Принята к публикации:** 22.09.2020.  
**Article submitted:** 19.05.2020. **Accepted for publication:** 22.09.2020.