

MEDICAL SCIENCES

ОЦІНКА ВПЛИВУ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ НА ІМУНОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ЖІНОК З РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ

Бабеня Г.О.

*кандидат медичних наук, Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії
Національної академії медичних наук України»*

Рейзвіх О.Е.

*доктор медичних наук, Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії
Національної академії медичних наук України»*

Гінжул І.В.

кандидат медичних наук, Медичний центр «Headline»

Хрystова М.Т.

кандидат медичних наук, Одеський національний медичний університет МОЗ України

ASSESSMENT OF THE EFFECT OF COMPLEX TREATMENT OF GENERALIZED PERIODONTITIS ON THE IMMUNOLOGICAL STATUS OF WOMEN WITH BREAST CANCER AFTER CHEMOTHERAPY

Babenia G.

candidate of medical Sciences, State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine"

Reyzvikh O.

doctor of medicine, State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine"

Ginzul I.

candidate of medical Sciences, Medical Center «Headline»

Khristova M.

candidate of medical Sciences, Odesa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

АНОТАЦІЯ

У статті наведено результати визначення основних імунологічних показників сироватки крові жінок з генералізованим пародонтитом та перенесеною хіміотерапією з приводу раку молочної залози після проведеного комплексного лікування.

Дослідження показали, що застосування запропонованого лікувально-профілактичного комплексу загальної дії, що передбачає використання поліоксидонію, лекасілу та адаптолу, при лікуванні генералізованого пародонтиту у жінок даної групи чинить достовірний імуномодулюючий ефект. Показано, що у жінок з онкопатологією після хіміотерапії застосування для лікування генералізованого пародонтиту тільки базової терапії або засобів місцевої дії недостатньо для досягнення позитивного результату.

ABSTRACT

The article presents the results of determining the main immunological parameters of the blood serum of women with generalized periodontitis and chemotherapy for breast cancer after complex treatment.

Studies have shown that the use of the proposed treatment-and-prophylactic complex of general action, which provides for the use of polyoxidonium, lekasil and adaptol, in the treatment of generalized periodontitis in women of this group, has a reliable immunomodulatory effect. It has been shown that in women with oncopathology after chemotherapy, the use of only basic therapy or local agents for the treatment of generalized periodontitis is not enough to achieve a positive result.

Ключові слова: генералізований пародонтит, рак молочної залози, хіміотерапія, тканини пародонту, імунологічна реактивність.

Keywords: generalized periodontitis, breast cancer, chemotherapy, periodontal tissues, immunological reactivity.

Актуальність теми. Рак молочної залози (РМЗ) – це злоякісна пухлина, яка розвинулася з клітин молочної залози. За підрахунками, на рак молочної залози припадає 13,3 % усіх нових випадків раку, діагностованих у країнах ЄС-27 у 2020 році, що робить його найбільш поширеним раком

[1]. За 5-річний період (2014-2018 рр.) рівень захворюваності на РМЗ дещо зріс на 0,3 % на рік, але рівень смертності від раку молочної залози продовжує знижуватись, знизившись за даними різних авторів від 29 % до 40 % з 1989 по 2017 рік [2, 3].

В останні роки підходи до лікування РМЗ суттєво змінилися і торкнулися, переважно, ранньої діагностики РМЗ і ширшого використання хіміотерапії (ХТ), яка при поширених стадіях онкопатології є одним з основних методів лікування, дозволяючи не тільки продовжити життя хворого, але і поліпшити його якість [4-6].

Але треба відмітити, що у хворих на онкологічні захворювання після проведення комплексного протипухлинного лікування спостерігається імуні-депресія змішаного генезу [7, 8]. По-перше, факт розвитку онкологічного процесу дозволяє говорити про наявність вихідного дефекту функції імунного нагляду, що дозволяє безперешкодно розмножуватися клітинам, що малігнізувалися. По-друге, самі пухлинні клітини надають локальний і імуносупресивний вплив за рахунок вироблення різних субстанцій. По-третє, сучасне комплексне протипухлинне лікування (ХТ) виявляється потужним фактором, що індукують генералізовану імуносупресію [9].

Загальновідомо, що провідну роль в патогенезі запально-деструктивних процесів в пародонті грають імунологічні механізми. Саме тому клінічні прояви хронічного генералізованого пародонтиту залежать не стільки від патогенності і вірулентності відповідної мікрофлори, скільки від характеру бактеріально-гостальних взаємин, тобто, багато в чому – від ступеня реактивності макроорганізму, що детермінується функціональним станом імунної системи [10].

Все вищевикладене в значній мірі ускладнює перебіг захворювань пародонту у жінок з РМЗ після ХТ, а проведене стандартне їх лікування часто не дає очікуваного позитивного результату. Недостатньо ефективні лікувальні заходи, тривалість лікування і зниження працездатності таких пацієнтів визначають актуальність проблеми, її медичну та соціальну значимість.

Метою роботи була оцінка впливу запропонованого комплексного лікування генералізованого пародонтиту у жінок, що перенесли ХТ з приводу РМЗ, на стан імунологічної реактивності організму, зокрема на кількісний вміст лімфоїдних клітин, експресуючих маркери активації ІЛ-2 (CD25), адгезії (CD54), апоптозу (CD95).

Матеріали та методи дослідження. У клініко-лабораторних дослідженнях взяло участь 39 жінок з РМЗ, в яких з моменту оперативного втручання з приводу РМЗ пройшло 1,5-2 роки та які на момент обстеження пройшли 4-6 курсів ХТ за схемою FAC. Вік пацієнток склав 32-46 років.

Стоматологічне лікування жінок починали через 4-5 місяців після проведення останнього курсу ХТ, тобто після зникнення найближчих та відстрочених (через 1-6 тижнів) ускладнень, пов'язаних з цитотоксичною дією препаратів, в тому числі орального мукозиту.

Після поглибленого стоматологічного обстеження всім жінкам було поставлено діагноз Хронічний генералізований пародонтит (ХГП) I-II, II ступеню (за класифікацією Данилевського Н.Ф., 1994).

Пацієнтки з РМЗ після перенесеної ХТ (РМЗ/ХТ) в залежності від призначеного лікування

були рандомізовано поділені на 2 групи: групу порівняння (18 пацієнток) й основну групу (21 жінка).

Хворим обох груп проводили санацію порожнини рота, що включає лікування карієсу і його ускладнень, заміну металевих пломб на композитні, шинування (за показаннями), проведення професійної гігієни порожнини рота (scaling, root planning з використанням ручних універсальних кюрет і кюрет Gracey без використання ультразвукових приборів, поліровка зубів з використанням апарату AIR-FLOW S1 та порошку AIR-FLOW Plus), аплікації, інстиляції антисептику мірамістин [11].

Після проведення стоматологічних маніпуляцій пацієнткам обох груп було призначено лікувально-профілактичний комплекс (ЛПК) для місцевого домашнього використання, який передбачав застосування вранці після чистки зубів мукозо-адгезивного гелю «Квертулідон» (містить імуностимулятор імудон, пребіотик інулін, біофлавоноїд кверцетин й цитрат кальцію) [12, 13], а ввечері ввечері настою лікарських рослин ехінацеї, подорожника і золототисячника) [19]. Для догляду за порожниною рота всім пацієнткам була рекомендована мультифункціональна зубна паста «Blend-a-med Pro-Expert Здорова свіжість».

Додатково жінкам основної групи після обов'язкової консультації з лікарями-інтерністами було призначено загальне лікування, що включало використання гепатопротектору «Лекасил» (містить лецитин соняшниковий, макуху розторопші, цитрат кальцію) (НПА «Одеська біотехнологія») (по 1-2 табл. 3 рази на день, через 1-1,5 години після прийому їжі протягом 1 міс.) [14, 15] та седативного засобу «Адаптол» (АТ "Олайнфарм", Латвія) (по 1 табл. 2 рази на добу протягом 1 міс.).

Слід підкреслити, що застосування біологічної імунотерапії у онкологічних хворих – це складне завдання, яке вимагає ретельного підходу до свого вирішення. Вибір адекватної імунотерапії має бути обґрунтований результатами вивчення імунологічного статусу хворих, а також моніторингу в процесі лікування. Враховуючи виявлені дефекти функціонування імунної системи жінок після РМЗ/ХТ (лейкопенія, лімфопенія, зниження відсоткового і абсолютного вмісту практично усіх ланок імунологічної реактивності організму) після консультації з лікарями-інтерністами нами у ЛПК був включений імунотерапевт «Поліоксидоній» (ТОВ "НПО Петровакс Фарм", Російська Федерація) (по 6 мг в одній ін'єкції 2 рази на тиждень протягом 1 міс.) [16-18].

Вивчення особливостей імунологічного статусу жінок проводилось імунітохімічним методом з використанням моноклональних антитіл (ПАП-метод з використанням імунного комплексу пероксидаза - антипероксидаза) [19].

У периферичній крові обстежуваного контингенту визначали такі імунологічні показники: абсолютна кількість лейкоцитів; відносна кількість лімфоцитів; абсолютна кількість лімфоцитів; відносний і абсолютний вміст Т-лімфоцитів по CD3, Т-

хелперів по CD4, Т-цитотоксичних-супресорів по CD8; співвідношення (CD3CD4 /CD3CD8) - імунорегуляторний індекс (ІРІ); відносний і абсолютний вміст В-лімфоцитів по CD19, відносний і абсолютний вміст природних кілерів по CD16; відносна кількість фагоцитуючих гранулоцитів. Додатково проводили визначення експресії найбільш показових маркерів лімфоцитів, а саме CD25, CD54, CD95.

Імуноферментний метод визначення імуноглобулінів основних класів у сироватці крові проведено з використанням тест-систем для імуноферментного визначення імуноглобулінів А, М, G

(ГРАНУМ, Україна). Визначення проводили на напівавтоматичному імуноферментному аналізаторі STATFAX [19].

Отримані дані обробляли методами варіаційної статистики із застосуванням програмного забору MS Excel 2010.

Клініко-лабораторні дослідження були проведені до початку стоматологічного лікування та через 1 місяць.

Результати дослідження та їх обговорення.

Динаміка імунологічних показників після проведеного комплексного лікування ГП у жінок різних груп дослідження представлена в табл. 1.

Таблиця 1

Показники імунологічного статусу пацієнток з генералізованим пародонтитом і РМЗ/ХТ до і після лікування

Показники імунологічного статусу	Жінки з ГП І-ІІ ст. на тлі РМЗ/ХТ		
	До лікування (n = 39)	Група порівняння (ЛПК місцевої дії) (n = 18)	Основна група (повний ЛПК) (n = 21)
1	2	3	4
Абсолютна к-ть лейкоцитів (x 10 ⁹ /л)	3,69±0,26	4,05±0,19	4,47±0,43
Відносна к-ть лімфоцитів (%)	19,23±3,75	22,63±1,46	27,13±2,07*
Абсолютна к-ть лімфоцитів (x 10 ⁹ /л)	0,071±0,13	0,098±0,24	1,21±0,14*
Відносна к-ть Т -лімфоцитів CD 3 (%)	49,49±4,14	53,79±1,18	56,82±3,09*
Абсолютна к-ть Т -лімфоцитів CD 3 (x10 ⁹ /л)	0,035±0,07	0,048±0,03	0,067±0,07*
Відносна к-ть Т -хелперів CD 4 (%)	38,53±5,52	41,1±0,94	43,19±2,03*
Абсолютна к-ть Т -хелперів CD4 (x 10 ⁹ /л)	0,029±0,06	0,037±0,02	0,051±0,05**
Відносна к-ть Т -цитотоксических супресорів CD8 (%)	11,91±1,63	12,3±1,4	12,54±0,83
Абсолютна к-ть Т -цитотоксичних супресорів CD8 (x10 ⁹ /л)	0,008±0,02	0,011±0,01	0,015±0,02*
Імунорегуляторний індекс CD4 /CD8	3,23±0,57	3,49±0,36	3,37±0,27
Відносна к-ть В-лімфоцитів CD19 (%)	10,05±1,8	13,26±0,99	14,1±3,4
Абсолютна к-ть В-лімфоцитів CD19 (x 10 ⁹ /л)	0,007±0,02	0,012±0,01	0,019±0,03**
Відносна к-ть NK -клітин CD16 (%)	7,65±1,59	11,05±1,03	12,04±1,34
Абсолютна к-ть NK -клітин CD16(x 10 ⁹ /л)	0,006±0,01	0,011±0,02	0,013±0,04
Відносна к-ть CD25 (%)	10,26±2,84	13,11±2,18	14,57±1,97*
Абсолютна к-ть CD25 (x 10 ⁹ /л)	0,008±0,02	0,012±0,01	0,015±0,04*
Відносна к-ть CD54 (%)	29,81±4,89	21,37±1,42	19,95±1,33
Абсолютна к-ть CD54(x 10 ⁹ /л)	0,021±0,06	0,019±0,02	0,018±0,03
Відносна к-ть CD95 (%)	33,88±4,18	27,1 ±1,2	23,37±1,91**
Абсолютна к-ть CD95 (x 10 ⁹ /л)	0,024±0,04	0,025±0,02	0,021±0,04
Фагоцитарна активність гранулоцитів (%)	37,45±2,95	40,95±1,4	53,4±6,2**
Імуноглобулін А (г/л)	0,088±0,14	1,08±0,16	1,23±0,11*
Імуноглобулін М (г/л)	0,083±0,13	0,096±0,14	0,098±0,14
Імуноглобулін G (г/л)	7,74±0,93	8,67±0,48	9,65±0,25*

Примітка. * - достовірні відмінності по відношенню до показників до лікування, p < 0,05; ** - достовірні відмінності між основною групою і групою порівняння, p < 0,05.

З приведених у табл. 1 даних видно, що кількість лейкоцитів у хворих групи порівняння продемонструвала тенденцію до збільшення. На початку лікування значення цих показників було на рівні - 3,69 ± 0,26×10⁹/л, в групі порівняння - 4,05 ± 0,19×10⁹/л, в основній групі - 4,47 ± 0,43×10⁹/л.

Процентна кількість лімфоїдних клітин була значно знижена до лікування (19,23 ± 3,75 %), достовірно підвищилася в результаті застосування повного ЛПК і складала після закінчення дослідження -

27,13 ± 2,07 % (p < 0,05). Зростання цього показника є сприятливим прогностичним чинником у хворих з онкологічною патологією.

Абсолютна кількість лімфоцитів також збільшується під впливом терапії, змінюючись від 0,71 ± 0,13×10⁹/л на початку лікування до 1,21 ± 0,14×10⁹/л після використання повного ЛПК (p < 0,05).

Відсотковий і абсолютний вміст Т-лімфоцитів по експресії CD3 у хворих з ГП і РМЗ/ХТ складав

до лікування $49,49 \pm 4,14$ % і $0,35 \pm 0,07 \times 10^9$ /л. Після проведеного стандартного лікування ці показники продемонстрували тенденцію до підвищення, а у пацієток основної групи достовірно підвищилися - до $56,82 \pm 3,09$ % і $0,67 \pm 0,07 \times 10^9$ /л ($p < 0,05$).

Динаміка відносного і абсолютного вмісту Т-хелперів по експресії маркера CD4 у хворих з ГП після РМЗ/ХТ в процесі лікування демонструє аналогічну картину. Так, на початку лікування показник Т-хелперів дорівнював $38,53 \pm 5,52$ % і $0,29 \pm 0,06 \times 10^9$ /л, проведення базової терапії і використання ЛПК місцевої дії призвело до його підвищення $41,1 \pm 0,94$ % і $0,37 \pm 0,02 \times 10^9$ /л, але $p > 0,05$. В групі пацієток, що отримували повний ЛПК, спостерігалось достовірне відновлення кількості Т-лімфоцитів-хелперів, яке досягло значень $43,19 \pm 2,03$ % і $0,51 \pm 0,05 \times 10^9$ /л ($p < 0,05$). Варто відмітити той факт, що у жінок основної групи відбулося повне відновлення процентної кількості CD4 (контрольні значення – $44,85 \pm 2,01$ %). Проте, не відбулося відновлення абсолютних значень цього показника, що пов'язано з лімфопенією, що спостерігається в усіх групах пацієток. Вище було відмічено, що відновлення процентної і абсолютної кількості лімфоцитів не сталося (кількість лімфоїдних клітин у соматично здорових жінок склала $32,8 \pm 2,84$ % (див. табл. 3.4, розділ 3).

Відсотковий вміст Т-цитотоксичних-супресорів (CD8) у хворих основної групи не змінювався в процесі проведеної терапії. Проте аналіз абсолютних значень цього показника показав його достовірне збільшення в групі пацієток, що отримували у складі лікування повний ЛПК з $0,08 \pm 0,02 \times 10^9$ /л до лікування до $0,15 \pm 0,02 \times 10^9$ /л після лікування ($p < 0,05$). Імунорегуляторний індекс в обстежуваних групах хворих не змінювався.

Абсолютний вміст В-лімфоцитів (CD 19) підвищувався у хворих групи порівняння з $0,07 \pm 0,02 \times 10^9$ /л до лікування до $0,12 \pm 0,01 \times 10^9$ /л після лікування ($p < 0,05$), проте призначення повного ЛПК значно збільшує значення цього показника, причому не лише в процентних, але і в абсолютних значеннях: $10,05 \pm 1,8$ % і $0,07 \pm 0,02 \times 10^9$ /л до лікування, $14,3 \pm 3,4$ % і $0,19 \pm 0,03 \times 10^9$ /л відповідно після курсу лікування, достовірно відрізняючись від показника групи порівняння ($p_{p-1} < 0,05$).

Що стосується впливу проведеної терапії на основну ланку гуморального імунітету (імуноглобуліни основних класів), то спостерігалась наступна картина: до лікування у хворих з ГП після РМЗ/ХТ спостерігалось значне зниження вмісту імуноглобулінів А класу (Ig A) в сироватці крові $0,88 \pm 0,14$ г/л (в порівнянні з нормативними значеннями - $1,85 \pm 0,26$ г/л, $p < 0,05$), а після проведеної терапії цей показник хоч і збільшився в обох групах хворих і склав у групі порівняння $1,08 \pm 0,16$ г/л, в основній групі $1,23 \pm 0,11$, але не досяг нормативного значення.

Така ж тенденція відзначалась і відносно кількісного вмісту Ig G. Було відмічено підвищення його кількості в обох групах хворих: $7,74 \pm 0,93$ г/л до лікування, $8,67 \pm 0,48$ г/л у групі порівняння,

$9,65 \pm 0,25$ г/л в основній групі при використанні повного ЛПК ($p < 0,05$), проте вищезгаданий показник не досяг нормативного значення $10,75 \pm 3,11$ г/л.

У пацієток з генералізованим пародонтитом і раком молочної залози було відмічено підвищення вмісту імуноглобулінів класу М (Ig M). Цей показник, рівний $0,83 \pm 0,13$ г/л до лікування, збільшувався в досліджуваних групах хворих і досяг значення $0,96 \pm 0,14$ г/л у групі порівняння і $0,98 \pm 0,14$ г/л в основній групі. Слід зазначити, що цей показник досягає свого нормативного значення у $0,93 \pm 0,13$ г/л після проведеного лікування.

Спостерігалось достовірне підвищення відсоткового і абсолютного вмісту природних кілерних клітин (CD16) в групі пацієток, в терапію яким був включений повний ЛПК. До лікування кількість природних кілерів, по рецепції CD16 складало – $7,65 \pm 1,59$ % і $0,06 \pm 0,01 \times 10^9$ /л, а після застосування повного комплексу – $12,04 \pm 1,34$ % і $0,13 \pm 0,04 \times 10^9$ /л ($p < 0,05$).

Порівняльне вивчення стану імунологічної реактивності організму і кількісного вмісту лімфоїдних клітин, експресуючих маркери активації інтерлейкіну-2 (CD25), адгезії (CD54), апоптозу (CD 95) у пацієток основної групи дозволило підтвердити раніше відмічену тенденцію підвищення імунологічного захисту в процесі лікування.

Було встановлено достовірне підвищення показників процентного і абсолютного рівня субпопуляції лімфоцитів, експресуючих маркер активації інтерлейкіну-2 (CD 25) у хворих основної групи. Так, до лікування ці показники склали $10,26 \pm 2,84$ % і $0,08 \pm 0,02 \times 10^9$ /л. Після використання ЛПК місцевої дії показники, що вивчаються, збільшилися до $13,11 \pm 2,18$ % і $0,12 \pm 0,01 \times 10^9$ /л., а у хворих основної групи до $14,57 \pm 1,97$ % і $0,15 \pm 0,04 \times 10^9$ /л ($p < 0,05$).

В процесі лікування спостерігалась позитивна динаміка зміни маркерів адгезії (CD54) і апоптозу (CD95) у досліджуваних групах пацієток. Так, до проведення лікування у досліджуваних хворих показники маркера адгезії CD 54 склали $29,81 \pm 4,89$ % і $0,21 \pm 0,06 \times 10^9$ /л, а після проведеного лікування у групі порівняння – $21,37 \pm 1,42$ % і $0,19 \pm 0,02 \times 10^9$ /л; в основній групі – $19,95 \pm 1,33$ % і $0,18 \pm 0,03 \times 10^9$ /л відповідно ($p < 0,05$).

Сприятливим прогностичним чинником можна вважати зниження молекулярного маркеру апоптозу CD95. Його значення до лікування у хворих з ГП та РМЗ/ХТ склали $33,88 \pm 4,18$ % і $0,24 \pm 0,04 \times 10^9$ /л, після застосування місцевого ЛПК – $27,1 \pm 1,2$ % і $0,25 \pm 0,02 \times 10^9$ /л. Після застосування ЛПК місцевої і загальної дії кількість лімфоїдних клітин, експресуючих маркер апоптозу, зменшувалась ще більше: до $23,37 \pm 1,91$ % і $0,21 \pm 0,04 \times 10^9$ /л після лікування ($p < 0,05$). Слід зазначити, що, незважаючи на достовірне зниження вищезгаданого показника, маркер апоптозу не досяг нормативного значення ($13,2 \pm 1,54$ % і $0,24 \pm 0,04 \times 10^9$ /л).

Проведені дослідження по вивченню динаміки фагоцитарної активності нейтрофілів у пацієток з

ГП і РМЗ/ХТ показали наступне. Якщо до лікування вона була значно понижена – $37,45 \pm 2,95$ % (в порівнянні з контрольними показниками $60,35 \pm 5,09$ %, $p < 0,05$), то після лікування цей показник достовірно збільшився в основній групі пацієнтів, що отримували повний ЛПК ($53,4 \pm 6,2$ %, $p_{p-1} < 0,05$), проте не досяг нормативного значення.

Висновок. Таким чином, результати визначення основних імунологічних показників сироватки крові показали, що застосування запропонованого ЛПК загальної дії, що передбачає використання поліоксидонію, лекасілу та адаптолу, при лікуванні генералізованого пародонтиту у жінок після хіміотерапії з приводу раку молочної залози чинить достовірний імуномодулюючий ефект. Показано, що у жінок з онкопатологією після хіміотерапії застосування для лікування генералізованого пародонтиту тільки базової терапії або засобів місцевої дії недостатньо для досягнення позитивного результату.

Література

1. Breast cancer burden in EU-27. 2020. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
2. Rebecca L. Siegel, Kimberly D. Miller, Ahmedin Jemal. Cancer Statistics, 2020. CA Cancer J Clin, 2020;70:7-30
3. Carol E. DeSantis, Jiemin Ma, Mia M. Gaudet, Lisa A. Newman, Kimberly D. Miller, Ann Goding Sauer, Ahmedin Jemal, Rebecca L. Siegel. Breast Cancer Statistics, 2019. CA Cancer J Clin, 2019; 0:1-14
4. Крячок И.А., Сивак Л.А., Алексик Е.М., Губарева А.А., Майданевич Н.Н., Филоненко Е.С., Лялкин С.А., Климанов М.Ю. Оценка гематологической токсичности химиотерапии по схеме FAC у больных со злокачественными опухолями грудной железы. Клиническая онкология. 2012. № 7 (3). С. 1-5.
5. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2018; Том 8, №3, спецвыпуск 2. С 113-144.
6. Ayala de la Peña F. et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer. Clinical and Translational Oncology, 2018; October. doi.org/10.1007/s12094-018-1973-6.
7. Кжышковска Ю.Г., Стахеева М.Н., Литвяков Н.В. Имунная система и эффективность противоопухолевого лечения [под ред. Ю.Г. Кжышковской, Н.В. Чердынцевой]. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2015. – 164 с.
8. Рекалова Е.М. Механизмы формирования вторичной иммунной недостаточности и возможности ее коррекции. Астма та алергія. 2013. № 1 С. 13-16.
9. Гриневич Ю.А. Пути развития иммунотерапии в онкологии. Клиническая онкология. 2016. №1 (21). <https://www.clinicaloncology.com.ua/wp/wp-content/uploads/2016/05/523.pdf?upload=>.
10. Крайнов С.В. Оптимизация лечения хронического генерализованного пародонтита у лиц пожилого возраста: дис. ... канд. мед.наук: 14.01.14. Волгоград, 2017, 173 с.
11. Николаев А.И., Цепов Л.М., Макеева И.М., Ведяева А.П. Профессиональная и индивидуальная гигиена полости рта у взрослых. М.: МЕДпресс-информ, 2018. 192 с.
12. Левицкий А.П., Макаренко О.А., Селиванская И.А., Богату С.И. Лечебное действие антидисбиотического препарата "Квертулидон" на состояние тканей полости рта крыс при антихеликобактерной терапии. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2015. № 2: 137-143.
13. Шухтина И.Н., Петренко А.А., Успенский О.Е., Гоженко А.И. Развитие дисбиоза и воспаления в организме крыс, получавших антихеликобактерную терапию и их профилактики антидисбиотическим препаратом «Квертулидон». Journal of Education, Health and Sport. 2016. № 6 (6): 619-628.
14. Гинжол И.В., Шнайдер С.А., Селиванская И.А. Влияние гепатопротектора, содержащего жмых расторопши, на состояние слизистой оболочки щеки крыс с токсическим гепатитом. Вісник стоматології. 2016. № 4: 5-8.
15. Васюк В.Л., Фурдичко А.І. Порівняльна гепатопротекторна ефективність флавановмісних антидисбиотичних засобів у щурів з токсичним гепатитом. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2017. № 2 (48). С. 60-65.
16. Артамонова Е.В. Место иммуномодуляторов в терапии рака молочной железы Опухоли женской репродуктивной системы. 2007. № 1-2. С. 23-26
17. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. Отечественный иммуномодулятор «Полиоксидоний»: механизм действия и клиническое применение. Медицинская иммунология. 2000. Т. 2, № 3. С. 271-278
18. Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Злобнова О.А., Бизенкова М.Н. Влияние полиоксидония на показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета при узловой форме рака молочной железы на начальных стадиях развития неоплазии. Фундаментальные исследования. Медицинские науки. 2012. №7. С. 420-423.
19. Дегтяренко Т.В., Бушуева Н.Н., Усов Н.И. Ускоренная первичная оценка иммунологического статуса: методические рекомендации. Одесса. 1999. 24 с.