

DOI: 10.18481/2077-7566-20-17-2-50-56  
УДК : 616.31-006.4:615.28

## ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ОНКОБОЛЬНЫХ С ХИМИО-ЛУЧЕВЫМ ОРАЛЬНЫМ МУКОЗИТОМ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

Романенко И. Г., Аракелян К. А., Зяблицкая Е. Ю.

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»,  
Медицинская академия имени С. И. Георгиевского, г. Симферополь, Россия

### Аннотация

**Актуальность.** Тяжелым поражением среди больных, получающих высокодозную лучевую и химиотерапию на область головы и шеи, является мукозит 3-4 степеней по шкале ВОЗ, частота которого достигает 85%. Стоматологическое лечение таких пациентов чрезвычайно важно, чаще оно симптоматическое и направлено на улучшение их самочувствия и ограничение распространения процесса, в частности орального мукозита.

**Целью настоящего исследования** явилось повышение эффективности профилактики орального мукозита у больных раком СОР на фоне системного химио-лучевого лечения.

**Материал и методы.** Обследовано 89 пациентов с диагнозом «рак слизистой оболочки рта» (C00-C06, C10, C13, C14) по МКБ-10) II и III стадии (T2-3, N0-1, M0), в возрасте от 55 до 67 лет, которые получали химио-лучевую терапию на область головы и шеи. Для оценки иммунного статуса, в частности механизмов регуляции защитных реакций на местном уровне, у больных мукозитом в ротовой жидкости определяли содержание провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ), концентрацию цитокинов в слюне определяли методом ИФА. В зависимости от метода лечения, пациентов распределили на две группы: сравнения (традиционное лечение) и основную (разработанный способ).

**Результаты.** Концентрация провоспалительного ИЛ-1 $\beta$  в слюне пациентов перед началом лечения составляла в среднем 126,14 $\pm$ 45,01 пг/мл и противовоспалительного ИЛ-10 в среднем — 94,96 $\pm$ 44,20 пг/мл. Лаэтрил оказывает краткосрочное местное воздействие, несущественно отражающееся на цитокиновом профиле слюны, концентрация ИЛ-1 к 5-м суткам увеличивается, а ИЛ-10 — уменьшается в 2,2 раза. Концентрация цитокинов имела тенденцию к постепенному увеличению к 7-м суткам. По показателю ИЛ-10 значения также были низкими. Таким образом, выявлена значительная индивидуальная разница содержания этих цитокинов, отражающая чувствительность как к лучевой, так и к местной терапии.

**Ключевые слова:** оральный мукозит, цитокины, лечение, лучевая терапия, химиотерапия

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Июсса Геннадьевна РОМАНЕНКО** ORCID ID 0000-0003-3678-7290

Д. м. н., профессор, зав. кафедрой стоматологии, факультет подготовки медицинских кадров ВК и ДПО Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»), действительный член Крымской Академии наук, врач высшей категории, заслуженный врач АР Крым, главный внештатный специалист Министерства Здравоохранения Республики Крым по профилактической стоматологии, г. Симферополь, Россия +7 (978) 8330643

romanenko-inessa@mail.ru

**Кристина Аракелян АРАКЕЛЯН** ORCID ID 0000-0001-9555-6965

Аспирант кафедры стоматологии, факультет подготовки медицинских кадров ВК и ДПО Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»), г. Симферополь, Россия kristinearakelyan1979@mail.ru

**Евгения Юрьевна ЗЯБЛИЦКАЯ** ORCID:0000-0001-8216-4196

Д. м. н., ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», 295051, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7, тел. моб. 7(978) 743-48-10, e-mail: evgu79@mail.ru

Адрес для переписки: **Июсса Геннадьевна РОМАНЕНКО**

295051, г. Симферополь, ул. Ленина, 5/7

+7 (978) 8330643

romanenko-inessa@mail.ru

### Образец цитирования:

Романенко И. Г., Аракелян К. А., Зяблицкая Е. Ю. ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ОНКОБОЛЬНЫХ С ХИМИО-ЛУЧЕВЫМ ОРАЛЬНЫМ МУКОЗИТОМ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ. Проблемы стоматологии. 2021; 2: 50-56.

© Романенко И. Г. и др., 2021

DOI: 10.18481/2077-7566-20-17-2-50-56

Поступила 01.06.2021. Принята к печати 20.06.2021

DOI: 10.18481/2077-7566-20-17-2-50-56

## **DYNAMICS OF CYTOKINE PROFILE IN CANCER PATIENTS WITH CHEMO-RAY ORAL MUCOSITIS DURING TREATMENT**

**Romanenko I.G., Arakelyan K.A., Zyablitskaya E.Y.**

*Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V. I. Vernadsky Crimean Federal University", S.I. Georgievsky Medical Academy, Simferopol, Russia*

### **Annotation**

**Relevance.** According to the WHO scale, mucositis of 3-4 degrees is a severe injury among patients receiving high-dose radiation and chemotherapy for the head and neck region, the frequency of which reaches 85%. Dental treatment of such patients is extremely important, more often it is symptomatic and is aimed at improving their well-being and limiting the spread of the process, particularly oral mucositis.

**The aim of this study** was to increase the effectiveness of the prevention of oral mucositis in patients with COR cancer against the background of systemic chemoradiation treatment.

**Material and methods.** We examined 89 patients with a diagnosis of oral mucosa cancer (C00-C06, C10, C13, C14) according to ICD-10) II and III stages (T2-3, N0-1, M0), aged from 55 to 67 years, who received chemo-radiation therapy for the head and neck area. To rate immune status, in particular the mechanisms of regulation of protective reactions at the local level, patients with mucositis in the oral fluid were examined and it was determined by the content of pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins (IL), the concentration of cytokines in saliva was determined by ELISA. Depending on the method of treatment, patients were divided into two groups: comparison (traditional treatment) and main (developed method).

**Results.** The concentration of proinflammatory IL-1b in the saliva of patients before starting treatment averaged  $126.14 \pm 45.01$  pg/ml and anti-inflammatory IL-10 at  $94.96 \pm 44.20$  pg/ml. Laetrile has a short-term local effect, which slightly affects the cytokine profile of saliva, the concentration of IL-1 increases by the 5<sup>th</sup> day, and IL-10 decreases 2.2 times. The concentration of cytokines before treatment was  $64.55 \pm 22.85$  pg/ml and tended to gradually increase by the 7<sup>th</sup> day. For IL-10, the values were also low. Thus, a significant individual difference in the content of these cytokines was revealed, reflecting the sensitivity to both radiation and local therapy.

**Keywords:** oral mucositis, cytokine, treatment, radiation therapy, chemotherapy

**The authors declare no conflict of interest.**

**Inessa G. ROMANENKO** ORCID ID 0000-0003-3678-7290

*Grand PhD in Medical sciences, Professor, Head of the Department of Dentistry, Faculty of Training of Medical Personnel of VK and DPO of the Medical Academy named after S.I. Georgievsky (structural subdivision) of the Crimean Federal University named V.I. Vernadsky, full member of the Crimean Academy of Sciences, Doctor of the Highest category, Honored doctor of the Autonomous Republic of Crimea, chief freelance specialist of the Ministry of Health of the Republic of Crimea on "Preventive Dentistry", Simferopol, Russia*

+7 (978) 8330643

romanenko-inessa@mail.ru

**Christina A. ARAKELYAN** ORCID ID 0000-0001-9555-6965

*Postgraduate student of the Department of Dentistry, Faculty of Training of Medical Personnel of VK and DPO of the Medical Academy named after S.I. Georgievsky (structural subdivision) of the Crimean Federal University named V.I. Vernadsky, Simferopol, Russia*

kristinearakelyan1979@mail.ru

**Evgeniya Y. ZYABLITSKAYA** ORCID: 0000-0001-8216-4196

*Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of the Central Research Laboratory of S.I. Georgievsky Medical Academy (structural unit) FGAOU VO "Vernadsky CFU", 295051, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, Lenin boulevard 5/7, tel. mob. 7 (978) 743-48-10, e-mail: evgu79@mail.ru*

**Correspondence address: Inessa G. ROMANENKO**

295051, Simferopol, Lenin Boulevard, 5/7

+7 (978) 8330643

romanenko-inessa@mail.ru

**For citation:**

Romanenko I.G., Arakelyan K.A., Zyablitskaya E.Y. DYNAMICS OF CYTOKINE PROFILE IN CANCER PATIENTS WITH CHEMO-RAY ORAL MUCOSITIS DURING TREATMENT. *Actual problems in dentistry.* 2021; 2: 50-56. (In Russ.)

© Romanenko I.G. et al., 2021

DOI: 10.18481/2077-7566-20-17-2-50-56

Received 01.06.2021. Accepted 20.06.2021

### Актуальность

Проблема онкологических заболеваний остается приоритетной для современного общества. Российская Федерация характеризуется стабильно высоким уровнем онкологической заболеваемости. Стандартизованный показатель заболеваемости раком ротовой полости в России в 2019 г. на 100 тыс. населения среди мужчин составил 6,65 случаев, среди женщин — 1,99 на 100 тыс. В 2019 г. в России зарегистрировано 9287 новых случаев рака слизистой оболочки рта (СОР), в 97% случаев — это плоскоклеточный рак, реже — аденокарцинома и саркома, средний возраст заболевших — 61 год [10, 11].

Опухоли данной локализации имеют агрессивное течение, характеризуются склонностью часто рецидивировать и поражать регионарные лимфатические узлы. Пациенты, страдающие данной нозологией, обращаются на поздних стадиях заболевания (III-IV — 62,0%), а также имеют высокие показатели летальности, занимая, по различным публикациям, 4-6 место в ряду смертности. Злокачественными новообразованиями ротовой полости и языка страдают чаще всего мужчины, и соотношение мужчин и женщин, по разным источникам, колеблется в пределах от 2:1 до 3:1. Пятилетняя выживаемость составляет около 64% [10, 17, 18, 27].

Несмотря на появление новых методик лечения рака слизистой полости рта, его терапия в каждом конкретном случае оставалась и остается достаточно трудной задачей. Это связано в большей степени с поздним обращением за медицинской помощью больных, почти 2/3 которых к моменту начала лечения уже имеют опухоли [1, 2, 4, 7, 8, 12, 14-16, 20, 22, 23].

Одной из важных проблем оказания помощи больным с местно распространенным раком слизистой полости рта является сопроводительная терапия в процессе и после проведения таких методов лечения, что связано с тяжелой симптоматикой заболевания и выраженностью общих и местных побочных реакций [3, 19, 21, 24, 25].

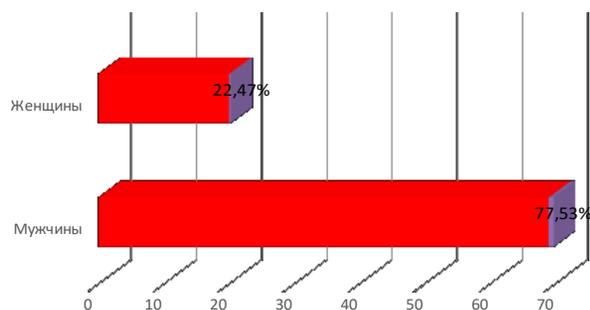


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от пола  
Fig. 1. Distribution of patients depending on the gender

Местные реакции проявляются изменениями как в самой слизистой полости рта, так и в малых и больших слюнных железах, в костных структурах с обязательными изменениями в зубах и т. д. [5, 6, 26].

Высокие дозы лучевой терапии (ЛТ) на область головы и шеи часто (в 85% случаев) сопровождаются тяжелым поражением — оральным мукозитом различной степени по шкале ВОЗ. Несмотря на целый ряд публикаций, эта патология остается малоизученной [9, 28].

Клетки вырабатывают белково-пептидные факторы (гормоноподобные молекулы) — цитокины, регулируемыми взаимодействиями как на межклеточном, так и на межсистемном уровне через мембранные рецепторы, которые специфичны и высокоаффинны. Цитокины определяют жизнеспособность клеток, стимулируют или ингибируют их рост, влияют на дифференцировку и функцию (активацию и апоптоз). Интерлейкин ИЛ-1бета (IL-1 $\beta$ ) — провоспалительный цитокин с широким спектром функций биоактивности, обладает системными и локальными эффектами. Выполняет ключевую роль в развитии воспалительного процесса общего и местного уровня; отмечен его синергизм по отношению к другим провоспалительным цитокинам. ИЛ-10 (IL-10) — противовоспалительный Th2-цитокин, имеет иммуномодулирующий и иммуносупрессивный эффекты.

Сегодня практически отсутствуют специфические методы и средства, способные предупредить или уменьшить степень негативного влияния комплексной терапии СОР на прилежащие ткани [13].

**Целью** настоящего исследования явилось повышение эффективности профилактики орального мукозита у больных раком СОР на фоне системного химио-лучевого лечения.

### Материал и методы

Клиническое исследование выполнено на базе ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В.М. Ефетова». Под наблюдением находилось 89 пациентов с диагнозом «рак слизистой оболочки рта» (СОР) (C00-C06, C10, C13, C14) по МКБ-10) II и III стадии (T2-3, N0-1, M0), в возрасте от 55 до 67 лет (средний возраст составил  $63,6 \pm 4,35$  года), из них мужчин — 69 (77,53%), женщин — 20 (22,47%), которые получали химио-лучевую терапию на область головы и шеи (рис. 1).

Противоопухолевое лечение проводили согласно клиническим рекомендациям по схеме: разовая очаговая доза от 1,8 до 2 Гр, суммарная очаговая доза от 40 до 60 Гр с помощью гамма-установки линейного аппарата Elekta Compact TM, Versa HD. Химиотерапия цисплатином по 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (в 1, 22 и 43-й дни в процессе ЛТ) и карбоплатином по 1,5-2,0 АUC (в процессе ЛТ).

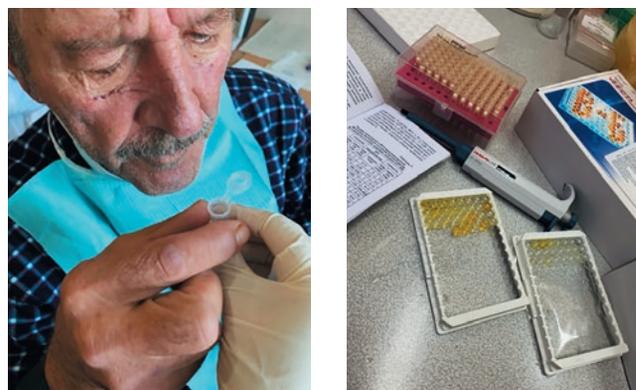
При первичном осмотре пациента выясняли жалобы, анамнез болезни, жизни, изучение status localis проводили согласно рекомендациям ВОЗ (1997), особое внимание уделяли слизистой рта. Мукозит диагностировали согласно классификации ВОЗ (1979) и включали в исследование пациентов только с III и IV степенью тяжести мукозита.

Для оценки местного иммунного статуса у больных мукозитом в ротовой жидкости определяли содержание (концентрацию) про- и противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ), используя наборы реагентов «ИЛ-1бета-ИФА-БЕСТ», «ИЛ-10-ИФА-БЕСТ» (АО Вектор БЕСТ, Россия) методом ИФА на спектрофотометре Multiskan FC (рис. 2-4).

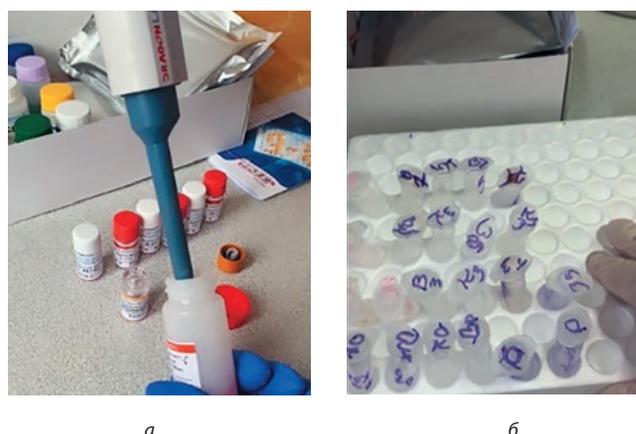
В зависимости от метода лечения пациентов распределили на две группы: основную (59 пациентов: мужчин — 44, женщин — 15) и сравнения (30 человек: мужчин — 25, женщин — 5). В основной группе проводили санацию полости рта — профессиональную гигиену полости рта, удаление зубов и пломбирование кариозных полостей, применение мягких зубных щеток и зубной пасты Мексидол-фито, которая восстанавливает микроциркуляцию, активирует местный иммунитет, обладает противоотечным действием, снижает кровоточивость, стимулирует заживление ран, в том числе гнойных, обладает противовоспалительным, метаболическим, иммунокорректирующим действием. Антисептическую обработку проводили с помощью 0,005% раствора хлоргексидина и полоскания Лаэтрилом (15 капель на стакан (200 мл) воды) 2 раза в день на протяжении 2-х недель. Обезболивали слизистую рта при наличии язв и эрозий до или после химио-лучевой терапии путем наложения геля Десенсетинана 5–7 мин, после чего смывали его водой, на пораженные участки СОР накладывали коллагеновый пластырь Супрасорб (натуральная коллагеновая повязка (4x6x0,8 см, 5 штук), смоченный раствором (капли) Лаэтрила В-17, который регулирует работу клеточной мембраны, удаляет из организма продукты окисления, оказывает антисептическое и анальгезирующее действие (рис. 5, 6, 7).

Пациенты группы сравнения получали традиционное лечение — антисептическую обработку 0,06% раствором хлоргексидина и аппликации оливковым маслом. Сроки наблюдения: до, на третьи, пятые и седьмые сутки наблюдения.

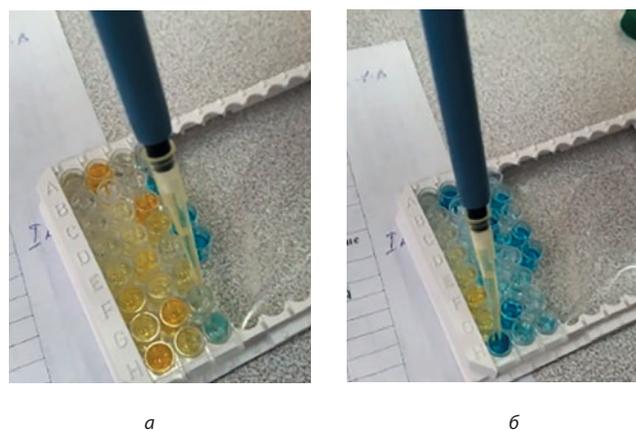
Результаты исследования были математически обработаны как параметрическими, так и непараметрическими методами с использованием программы Microsoft Excel. Нормальное распределение оценивалось критерием Шапиро-Уилка. При нормальном распределении было рассчитано среднее значение, среднее квадратное отклонение и средняя ошибка. Сравнивали значение различия знака между отдельными группами с использованием T-Test Student. Он использовал U-тестирование Mann-Whitney



а  
б  
Рис. 2. а) Сбор ротовой жидкости (стимулированная слюна)  
б) калибровочные образцы ИФА для определения ИЛ-1 и ИЛ-10  
Fig. 2. а) Collective fluid collection (stimulated saliva)  
б) IFA calibration samples for defining IL-1 and IL-10ISH 1



а  
б  
Рис. 3. Подготовка конъюгата по шагам. а) Подготовка раствора ТМБ плюсты; б) Анализируемый образец (ротовая жидкость)  
Fig. 3. Preparation of a conjugate for steps. а) Preparation of a solution of TMB Plyly; б) Analyzed sample (mouth fluid)



а  
б  
Рис. 4. Учет результатов. Вычисление среднеарифметического значения оптической плотности для каждой пары лунок, содержащих калибровочные, контрольный и анализируемые образцы (а, б)  
Fig. 3. Accounting results. Calculating the average optical density value for each pair of holes containing calibration, control and analyzed samples (a, b)



Рис. 5. Лаэтрил В-17  
Fig. 5. LAETRIL B-17



Рис. 6. Супрасорб С  
Fig. 6. Suprasorb S

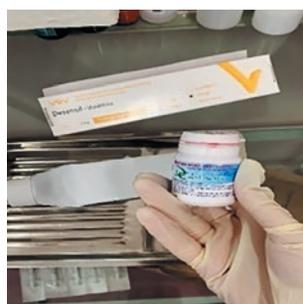


Рис. 7. Десенсетин-гель  
Fig. 6. Desesenetin gel



в случае отклонения распределения от нормальных и для полуколичественных показателей. Различия считались статистически значимыми, когда уровень достоверности составлял 5% в соответствии с таблицей ( $p < 0,05$ , 95% — уровень достоверности).

### Результаты и обсуждение

Концентрация провоспалительного IL-1b в слюне пациентов перед началом лечения составляла  $126,14 \pm 45,01$  пг/мл. Отмечалась относительно невысокая концентрация противовоспалительного ИЛ-10 до начала лечения —  $94,96 \pm 44,20$  пг/мл.

При использовании Лаэтрила для нивелирования воспаления при оральном постлучевом мукозите концентрация про- и противовоспалительных цитокинов изменяется по-разному. Концентрация IL-1b в слюне пациентов перед началом лечения составляла в среднем  $240,34 \pm 38,63$  пг/мл. В течение первых суток она снижалась, достигая достоверных отличий

к пятому дню. На 7-е сутки этот показатель снова начинал возрастать (рис. 8).

Следует отметить, что у 4 человек (пациенты 1, 2, 4, 7) показатели концентрации провоспалительного цитокина принципиально отличались от остальной группы. При этом при исключении их из выборки тенденция изменений оставалась прежней.

Изменение концентрации противовоспалительных цитокинов в целом была обратной. Относительно невысокая его концентрация до начала лечения  $64,55 \pm 22,85$  пг/мл постепенно увеличивалась к 7-м суткам. По данному показателю также существенно отличались трое пациентов, у которых IL-1b был существенно ниже остальных. По показателю IL-10 значения также были низкими. При исключении их из выборки тенденция не изменялась и представляла неуклонный рост концентрации противовоспалительных цитокинов с течением времени (рис. 9).

Таблица

Средние значения концентрации в слюне пациентов, леченых Лаэтрилом  
(в квадратных скобках даны значения 10 и 90 перцентиля)  
Table. Is the average values of the concentration in the saliva of patients treated  
with Laetrile (in square brackets are given 10 and 90 percenter)

В	0	3	5	7
IL-1b, пг/мл	240,33 [14.45;485.40]	200,11 [18.86;364.50]	110,91 [45.00;217.61]*	137,82 [19.02;373.5]
IL-10, пг/мл	76,07 [12.08;171.00]	122,71 [33.00;260.00]*	167,94 [96.00;220]*	284,55 [20.00;480.00]*

\* отличия между показателями от 0 суток эксперимента имеют статистически значимые отличия при  $p \leq 0,05$

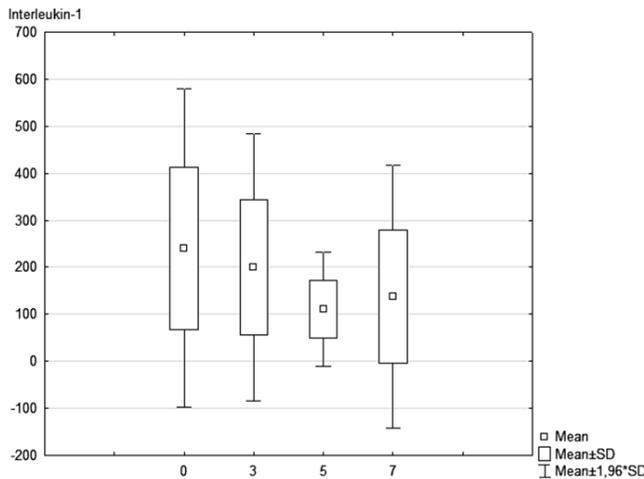


Рис. 8. Концентрация ИЛ-1b (пг/мл) в слюне на 0, 3, 5 и 7 сутки от начала лечения ЛайлсТрил. Значения на 5-е сутки достоверно отличаются от 0 и 3 суток с вероятностью ошибки 0,05 по критерию Вилкоксона для зависимых выборок  
Fig. 8. The concentration of IL-1b (pg/ml) in saliva by 0, 3, 5 and 7 days from the start of treatment with LailsTril. Values for 5<sup>th</sup> day are significantly different from 0 and 3 days with a bug probability of 0.05 by the Wilcoxon criterion for dependent samples

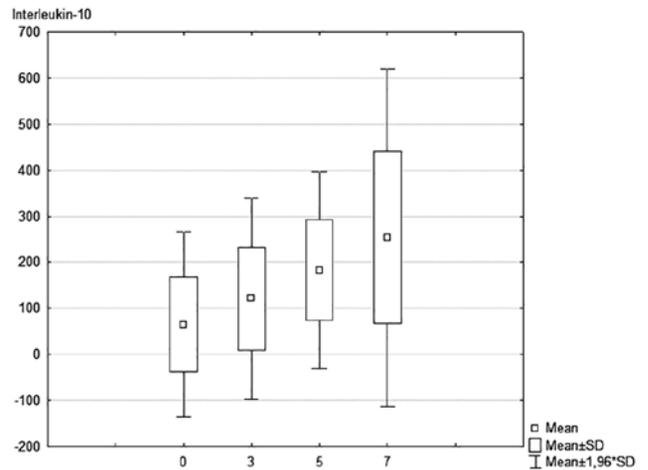


Рис. 9. Концентрация ИЛ-10 (пг/мл) в слюне на 0, 3, 5 и 7 сутки от начала лечения ЛайлсТрил. Достоверны отличия между всеми группами, кроме 5-х суток (не имеет отличий от 3 и 7 суток) с вероятностью ошибки 0,05 по критерию Вилкоксона для зависимых выборок  
Fig. 9. The concentration of IL-10 (pg/ml) in saliva by 0, 3, 5 and 7 days from the beginning of the treatment with LailsTril. Significantly differences between all groups, except for the 5<sup>th</sup> day (there is no difference from 3 and 7 days) with a probability of a 0.05 error by the Wilcoxon criterion for dependent samples

Имеющийся терапевтический потенциал лайлтрила оказывает краткосрочное местное воздействие, незначительно отражающееся на цитокиновом профиле слюны ввиду более мощного системного воздействия ионизирующего облучения и химиотерапии. Также имеется значительная индивидуальная разница в чувствительности как к лучевой, так и к местной терапии.

### Вывод

Концентрация провоспалительного ИЛ-1b в слюне пациентов основной группы перед началом лечения составляла в среднем  $126,14 \pm 45,01$  пг/мл и противовоспалительного ИЛ-10 — в среднем  $94,96 \pm 44,20$  пг/мл.

Лайлтрил оказывает краткосрочное местное воздействие, незначительно отражающееся на цитокиновом профиле слюны ввиду более мощного

системного воздействия ионизирующего облучения и химиотерапии: концентрация ИЛ-1 к 5-м суткам увеличивается, а ИЛ-10 уменьшается в 2,2 раза. Выявлена значительная индивидуальная разница в чувствительности как к лучевой, так и к местной терапии.

Изменение концентрации противовоспалительных цитокинов в целом было обратным. Относительно невысокая концентрация до начала лечения постепенно увеличивалась к 7-м суткам. По показателю ИЛ-10 значения также были низкими.

Таким образом, терапевтический потенциал лайлтрила оказывает краткосрочное местное воздействие, незначительно отражающееся на цитокиновом профиле ротовой жидкости (слюны) ввиду более мощного системного воздействия ионизирующего облучения и химиотерапии.

### Литература/References

1. Аванесов А.М., Гвоздиков Е.Н., Хайдар Д.А., Тарасова Т.В., Саушев И.В., Тюрина Е.П. Стоматологический статус пациентов с плоскоклеточной карциномой орофарингеальной области. Исследования и практика в медицине. 2019;6(4):109-115. [A.M. Avanesov, E.N. Gvozdikova, D.A. Khaydar, T.V. Tarasova, I.V. Saushev, E.P. Tyurina. Dental status of patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region. Research and Practical Medicine Journal. 2019;6(4):109-115. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-4-11>
2. Аванесов А.М., Гвоздиков Е.Н. Определение групп стоматологического риска развития лучевого мукозита у больных с плоскоклеточным раком орофарингеальной области на фоне лучевой терапии. Лучевая диагностика и терапия. 2017;2(8):66. [A.M. Avanesov, E.N. Gvozdikova. The definition of the group dental risk of development of radiation mucositis in patients with carcinoma of the oropharyngeal region during radiation therapy. Radiation diagnostics and therapy. 2017;2(8):66. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29752341>
3. Аванесов А.М., Гвоздиков Е.Н., Тарасова Т.В., Хайдар Д.А., Виноградова А.А., Захаркин И.А. Влияние качества индивидуальной гигиены полости рта на тяжесть постлучевого мукозита у пациентов с плоскоклеточным раком орофарингеальной области. Южно-российский онкологический журнал. 2020;1(2):6-12. [A.M. Avanesov, E.N. Gvozdikova, T.V. Tarasova, D.A. Khaydar, A.A. Vinogradova, I.A. Zakharkin. Individual oral hygiene quality influence on the severity of post-radiation mucositis in patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region. South Russian Journal of Cancer. 2020;1(2):6-12. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-1>
4. Ахмадова М.А., Сойкер М.И., Чуянова Е.Ю. Онконастороженность в практике врача-стоматолога. Медицинский алфавит. 2016;2(9):6-9. [M.A. Amkhadova, M.I. Soykher, E.Yu. Chuyanovna. Concern over oncology in practice of dentist. The medical alphabet. 2016;2(9):6-9. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=26738839>
5. Бельская Л.В. Возможные применения слюны для диагностики рака. Клиническая лабораторная диагностика. 2019;64(6):333-336. [L.V. Bel'skaya. Possible applications of saliva for the diagnosis of cancer. Clinical laboratory diagnostics. 2019;64(6):333-336. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-6-333-336>

6. Бельская Л.В. Возможности применения слюны для диагностики онкологических заболеваний. Клиническая лабораторная диагностика. 2019;64(6):333-336. [L.V. Bel'skaya. Possible applications of saliva for the diagnosis of cancer. Clinical laboratory diagnostics. 2019;64(6):333-336. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-6-333-336>
7. Гвоздикова Е.Н. Особенности тактики лечения оральных мукозитов у онкологических больных на фоне лучевого лечения и/или химиотерапии : дис. ... кандидата Медицинских наук. 14.01.12. / [ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации]. 2018:152. [E.N. Gvozdikova. Features of the tactics of treatment of oral mucositis in cancer patients on the background of radiation treatment and / or chemotherapy : dis. ... candidate of Medical Sciences. 14.01.12. FSBI "Russian Scientific Center of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2018:152. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=42591573>
8. Гельфанд И.М., Романов И.С., Удинцов Д.Б. Тактика лечения локализованных форм рака слизистой оболочки полости рта. Опухоли головы и шеи. 2016;6(1):43-45. [I.M. Gel'fand, I.S. Romanov, D.B. Udintsov. Treatment policy for localized oral cancer. Head and Neck Tumors (HNT). 2016;6(1):43-45. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2016-6-1-43-45>
9. Еремина 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. [A.O. Eremina, I.A. Zaderenko, S.Yu. Ivanov et al. Oral Mucositis in patients with orofaringeal region on cancer: literature review. Head and neck tumors 2020;10(3):72-80. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2020-10-3-72-80>
10. Ред. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования полости рта. Клинические рекомендации. Москва. 2020:62. [Ed. A.D. Kaprin. Malignant neoplasms of the oral cavity. Clinical recommendations. Moscow. 2020:62. (In Russ.)]. <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-zlokachestvennye-novoobrazovaniia-polosti-rtu-utv/klinicheskie-rekomendatsii>
11. Ред. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена. 2019:250. [Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow : MNIIOI im. P.A. Gertzena. 2018:250. (In Russ.)]. [https://glavonco.ru/cancer\\_register/Забол\\_2018\\_Электр.pdf](https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2018_Электр.pdf)
12. Дибиров Р.К., Яременко А.И., Кутукова С.И., Манихас Г.М. Клиническая значимость маркеров клеточного цикла при раке слизистой оболочки полости рта. Врач-аспирант. 2013;58(3):11-17. [R.K. Dibirov, A.I. Yaremenko, S.I. Kutukova, G.M. Manikhas. The clinical significance of cell cycle by squamous cell cancer of the oral cavity. Postgraduate Doctor. 2013;58(3):11-17. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=19022101>
13. Романенко И.Г., Аракелян К.А., Салищева В.О. Современные концепции профилактики и лечения орального мукозита при онкотерапии. Вятский медицинский вестник. 2021;1(69). [I.G. Romanenko, K.A. Arakelyan, V.O. Salishcheva. Modern concepts of prevention and treatment of oral mucositis in cancer therapy. Journal of Medical Gazette Vyatka. 2021;1(69). (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/2220-7880-2021-10161>
14. Рубенштейн Э.Б. Практическое клиническое руководство по профилактике и лечению орального мукозита и мукозита желудочнокишечного тракта после противоопухолевой раковой терапии. Стоматология. 2014;2:114-122. [E.B. Rubenstein. Practical clinical guidelines for the prevention and treatment of oral mucositis and gastrointestinal mucositis after cancer therapy. Dentistry. 2014;2:114-122. (In Russ.)]. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/ss\\_2014\\_2\\_24](http://nbuv.gov.ua/UJRN/ss_2014_2_24)
15. Самедов В.Х., Налескина Л.А., Захарычев В.Д. Ассоциативная связь между морфологическими особенностями роста и клиническим течением рака полости рта. Российский онкологический журнал. 2014;2:16-22. [V.Kh. Samedov, L.A. Naleskina, V.D. Zakharychev. Association between the morphological characteristics of growth and the clinical course of oral cancer. Russian Journal of Oncology. 2014;2:16-22. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21520265>
16. Межевикина Г.С., Глухова Е.А. Современные методы диагностики предраковых и раковых изменений слизистой оболочки рта. Наука Молодых. 2018;6(4):600-606. [G.S. Mezhevikina, E.A. Glukhova. Modern diagnostic methods precancerous and cancerous changes of the oral mucosa. Eruditio Juvenium. 2018;6(4):600-606. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.23888/HMJ201864600-606>
17. Давыдов М.И., Шестопалова И.М., Семенович С.С., Комарова Л.Е. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009;20:3(77):158. [M.I. Davydov, I.M. Shestopalova, S.S. Gerasimov, L.E. Komarova. Prospects for cure in cases with concomitant thoracoabdominal cancer and ischemic heart disease. Bulletin of the Russian Oncology Center H.H. Blokhin Russian Academy of Medical Sciences. 2009;20;3(77):158. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=13080151>
18. Быков В.Л., Леонтьева И.В. Тканевые и клеточные взаимодействия в слизистой оболочке полости рта при введении цитостатиков. Морфология. 2011;139(3):7-18. [V.L. Bykov, I.V. Leontyeva. Tissue and cell interactions in the oral mucosa after cytostatic drugs administration. Morphology. 2011;139(3):7-18. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=16567339>
19. Чернов В.М., Птушкин В.В. Анемия у пациентов с онкологическими заболеваниями: современные возможности лечения (обзор литературы). Онкогематология. 2013;8(2):77-82. [V.M. Chernov, V.V. Ptushkin. Anemia in cancer patients: current treatment options (review). Oncohematology. 2013;8(2):77-82. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2013-8-2-77-82>
20. Chen S.C. Oral dysfunction in patients with head and neck Cancer: a systematic review // J Nurs Res. — 2019;27(6):e58. <https://doi.org/10.1097/jnr.0000000000000363>
21. Diaz-Sanchez R.M., Pachón-Ibáñez J., Marín-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):378-385. <https://doi.org/10.4317/medoral.20338>
22. Kalavrezos N. et al. Factors affecting swallow outcome following treatment for advanced oral and oropharyngeal malignancies // Head Neck. — 2014;36:47-54. <https://doi.org/10.1186/s40463-020-00479-6>
23. Al-Mamgani A. et al. Intensity-modulated radio therapy followed by a brachytherapy boost for oropharyngeal cancer // Head Neck. — 2013;35:1689-1697. <https://doi.org/10.1002/hed.23244>
24. 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):1453-1461. <https://doi.org/10.1002/encr.28592>
25. Platek M.E. et al. Quantification of the effect of treatment duration on local-regional failure after definitive concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck // Head Neck. — 2013;35:684-688. <https://doi.org/10.1002/hed.23024>
26. Khaw A. Et al. Radiation-induced oral mucositis and periodontitis — proposal for an inter-relationship // Oral Diseases. — 2014;20:7-18. <https://doi.org/10.1111/odi.12199>
27. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics // A Cancer Journal for Clinicians. — 2017;67(1):7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>
28. 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. <https://doi.org/10.22146/majkedgiind.33709>