



ГУ МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
ООО НПО
«Текстильпрогресс»,
Инженерной академии,
Москва

Аппликационное применение прополиса с помощью салфеток «Колетекс» для профилактики и лечения местных лучевых реакций

К. м. н. П.Ю. Поляков, к. м. н. О.А. Быченков,
д. т. н., проф. Н.Д. Олтаржевская, к. т. н. М.А.Коровина

По мере совершенствования методик и улучшения результатов лучевой терапии онкологических больных все большее внимание уделяется профилактике и лечению местных лучевых реакций и повреждений нормальных тканей.

Местные лучевые реакции со стороны слизистых оболочек и кожи протекают весьма болезненно даже при современных методах лучевой терапии, зачастую требуют нежелательных вынужденных перерывов в лучевом и комбинированном лечении, нередко значительно ухудшают качество жизни больных.

В последнее время все более широкое применение находит перспективный метод химиолучевого лечения злокачественных опухолей различной локализации, особенно – опухолей головы и шеи. Однако практически все исследователи одновременно с усилением противоопухолевого воздействия отмечают возрастание частоты местных лучевых реакций и усиление их интенсивности. Так, по сведениям М.Ю. Бяхова [1], обладающего опытом комплекс-

ного лечения 1246 пациентов с местно-распространенным раком орофарингеальной зоны, при одновременном использовании 5-фторурацила, цисплатина и ионизирующего излучения местные лучевые реакции в виде катарального и очагового пленчатого эпителиита на слизистой щек, мягком небе, в области опухолевой язвы в 83,9% наблюдаются уже на суммарной очаговой дозе 6–8 гр.

Практически у всех пациентов при суммарной очаговой дозе 18–20 гр развивались сливной пленчатый эпителиит и хейлит с выраженным болевым синдромом.

Из-за развития вышеописанных осложнений при суммарной дозе 14–18 гр, в 37,6% случаях пришлось прервать терапию. Впоследствии автором была разработана методика последовательного использования двух терапевтических противоопухолевых агентов. Для профилактики и лечения местных лучевых реакций традиционно применяется достаточно большой арсенал лекарственных средств и способов, уменьшающих воспалительные явления и отек тканей, улучшающих регенерацию клеток в зоне лучевого воздействия или повышающих общую резистентность организма. Вместе с тем, зачастую практические врачи сталкиваются с проблемой недостаточной эффективности применяемых препаратов, индивидуальной непереносимо-

сти или с наличием побочных эффектов при их применении. Поэтому активно ведется поиск новых средств и способов для коррекции лучевых реакций.

Куликов Е.П. и соавт. [2] сообщают об успешном применении мазевых препаратов фитоэкид-стероидов при лечении местных лучевых реакций у больных злокачественными опухолями кожи, головы и шеи, молочной железы, желудочно-кишечного тракта.

По сведениям И.В. Бондарь и соавт. [3], использование в качестве радиопротектора аквакомплекса глицеросолявата титана «Тизоль» при подведении высоких доз ионизирующего излучения (52–53 гр по изозффекту) при опухолях орбит у детей достоверно снижает степень выраженности лучевых реакций.

Некоторые авторы сообщают, что применение низкоинтенсивной лазерной терапии способствует снижению частоты и степени выраженности ранних лучевых реакций со стороны нормальных органов и тканей при воздействии на них ионизирующим излучением [4, 5, 6].

В.С. Аниськина, А.П. Федоров, Н.В. Кривонос [7] для профилактики местных лучевых реакций лучевого и химиолучевого лечения местно-распространенного рака орофарингеальной зоны применяли комплексную терапию, включающую метронидазол, полиоксидоний, полоскание



полости рта антисептическими растворами, обработку кожи метилурациловой, актовегиновой и левомицетиновой мазями. Это позволило полностью избежать язвено-эрозивных эпителиитов и снизить показатель местных лучевых реакций слабой и умеренной степени выраженности по сравнению с контрольной группой с 18% до 5%.

По мнению М.Ю. Бяхова и соавт. [8], высокоэффективным способом профилактики и лечения местных лучевых реакций является комплексное применение имудона и раствора димексида в сочетании с ретинолацетатом и токоферолацетатом, что позволило значительно уменьшить степень осложнений и отодвинуть сроки их появления при химиолучевом лечении местно-распространенного рака орофарингеальной зоны.

Таким образом, при лечении местных лучевых реакций и повреждений используется, как правило, комплексный подход, включающий методы общего и местного воздействия. Среди последних наиболее часто применяются такие препараты, как метилурацил, димексид и прополис [9, 10].

Общая фармакологическая и биологическая активность прополиса обусловлена всем спектром и комплексом химических соединений, входящих в него (смолы, 40 видов флавоноидов, ароматические вещества, эфиры ароматических и фенольной кислот, ароматические кислоты и альдегиды и т. д.) Прополис обладает противовоспалительными, антибактериальными, регенерирующими, анестетическими, антиоксидантными, противоопухолевыми свойствами.

Противовоспалительные и антибактериальные свойства прополиса обусловлены присутствием многочисленных флавоноидов и терпеноидов (галагин, теноцембрин, ниродан и т. д.) и высокой концентрации ароматических соединений. Ароматические кислоты (кофейная, коричная, бензойная) проявляют выраженное грамположительное и грамотрицательное действие.

Прополис действует на стафилококки, стрептококки, он бактерицидноактивен в отношении оральных патогенов, дыхательных и кожных анаэробных инфекций.

Вероятно, прополис, проявляя иммуномодулирующее свойство, наряду с цитокинами оказывает стимулирующее действие на макрофаги, запуская сразу несколько бактерицидных механизмов. Один связан с образованием супероксиддисмутазы, приводящей к образованию токсичных для бактерий гидроксильных радикалов, пероксида водорода и синглетного молекулярного кислорода; другой – с образованием токсичного оксида азота NO. В результате взаимодействия оксида азота с метаболитами кислорода образуются еще более токсичные для бактерий пероксинитриты.

Кроме того, прополис сам обладает цитотоксическим действием и может разрушать бактериальные клеточные стенки, что приводит к уничтожению бактерий путем фагоцитоза [11, 12].

Регенерирующее действие проявляется в восстановлении слизистых оболочек разных органов. Прополис ускоряет регенерацию и эпителизацию. Заживление ран и язв связывают с фенольными кислотами, обладающими вяжущим действием. Аминокислоты пролин и аргинин участвуют в обновлении эпидермиса: пролин способствует синтезу коллагена и эластина, аргинин стимулирует их появление и восстановление [13].

Анестетические свойства связывают с действием летучих веществ, содержащихся в маслах. Действие является местным, не затрагивает механизмов центральной нервной системы. Препарат является нетоксичным и достаточно сильнодействующим [10].

Антиоксидантная активность прополиса зависит от концентрации входящих в его состав растительных фенолов. Они играют роль ловушек свобод-

ных радикалов кислорода при малой концентрации прополиса и могут оказывать прооксидантный эффект при его высокой концентрации.

Благодаря антиоксидантной активности прополис препятствует некоторым окислительным процессам внутри клеток, проявляя уникальные противоопухолевые свойства. Ускорение процессов рассасывания уплотнений связывается со способностью прополиса повышать проницаемость кожи и усиливать кровообращение [14, 15].

Противоопухолевая активность носит неспецифический характер. В ряде работ показано, что флавоноиды, в частности кверцетин, фенилэтиловый эфир кофейной кислоты и дитерпеноид клеродан обладают антиканцерогенным действием [16, 17, 18].

Малая эффективность традиционных мер терапии местных лучевых реакций объясняется наличием значительных нарушений микроциркуляции в поврежденных тканях [11], что ограничивает доступ к ним лекарственных препаратов (ЛП). Кроме того, многие ЛП, применяемые для профилактики и лечения местных лучевых реакций, обладают низкой растворимостью в воде, что снижает клинический эффект. К таким лекарствам относятся и применяемые в указанных целях препараты прополиса.

В этой связи наиболее перспективным представляется использование местных методов подведения ЛП к области опухоли и окружающих ее нормальных тканей, что позволяет не только создавать высокую концентрацию лекарственных веществ избирательно в зоне лучевого воздействия, но и обеспечивать пролонгированный дозированный выход препарата в подлежащие ткани.

В качестве лекарственного препарата нами выбран прополис, часто входящий в схемы комплексного лечения лучевых реакций и осложнений.

Материал и методы

Совместно с НПО «Текстиль-прогресс» нами разработан и апробирован в клинике новый способ местного подведения прополиса, основанный на использовании салфеток «Колетекс», представляющих собой специальный атравматический бипористый сорбент из текстильного материала с распределенной в нем композицией из биополимер-аполисахарида и ЛП. Свойства биополимера позволяют наносить на текстильную основу практически любые ЛП, в том числе и такие малорастворимые, как прополис, в высоких концентрациях, недостижимых другими методами. Особенностью нового изделия является пролонгированный дозированный выход препарата, в данном случае прополиса, в ткани в течение 1–3 суток, при этом создается высокая заданная концентрация прополиса избирательно в зоне патологического процесса. Содержание прополиса на поверхности салфетки составляет 4 мг/см². Регистрационное удостоверение № ФСР – 2010/08188 от 07.07.2010 г.

Салфетки «Колетекс – СП-1» с прополисом обладают атравматическими и сорбционными свойствами, способствуют активации процессов регенерации и эпителизации тканей. Разработанный аппликационный способ лечения и профилактики местных лучевых реакций с использованием салфеток «Колетекс – СП-1» применен нами при лучевой терапии злокачественных опухолей различной локализации, в т. ч. рака кожи и орофарингеальной зоны. Под наблюдением находилось 363 больных раком кожи, языка, слизистой оболочки полости рта III–IV стадии, которым проводилась дистанционная гамматерапия (ДГТ) в режиме классического фракционирования дозы – 2 гр пять раз в неделю до суммарной очаговой дозы 56–60 гр. У 178 пациентов для профилактики и лечения местных лучевых реакций кожи и слизистых оболочек применялись аппликации салфеток «Колетекс – СП-1». 185 больным контрольной группы лучевое лечение проводилось без применения прополиса. 106 пациентам для профилактики местных лучевых реакций использовали аппликации сал-

феток «Колетекс – СП-1» с прополисом, контрольную группу составили 112 больных, которым лучевое лечение проводилось без применения прополиса. Распределение больных в зависимости от локализации и стадии опухоли представлено в таблице 1.

У всех больных морфологически был выявлен плоскоклеточный рак, ороговевающая форма которого составила 89,9%.

По полу, возрасту и распространенности опухолевого процесса группы между собой сравнимы. Применение салфеток с прополисом начинали после подведения к опухоли очаговой дозы 16–20 гр, т. е. перед началом развития лучевых реакций со стороны кожи и слизистых оболочек в виде эритемы кожи или эпителиита.

Эффективность профилактики оценивалась по дозному уровню с начала проявлений лучевых реакций и степени их выраженности по завершении курса лучевой терапии, переносимости лечения.

Для лечения местных лучевых реакций аппликации салфеток «Колетекс – СП-1» с прополисом использовали у 72 пациентов. Контрольной группой служили 73 аналогичных больных, у которых лечение лучевых реакций проводилось традиционными методами (облепиховое масло, метилурациловая мазь, полоскание полости рта растворами антисептиков).

Распределение больных в зависимости от локализации и стадии опухоли представлено в таблице 2. Применение салфеток «Колетекс – СП-1» с прополисом начинали непосредственно по завершении курса лучевой терапии по радикальной программе в СОД 56–60 гр.

После стандартного туалета остаточной опухоли (если таковая имеется), измененных кожных и слизистых крошков салфетка накладывается на них с таким расчетом, чтобы она превышала границы поля облучения на 1,5–2 см (если позволяют технические условия).

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от локализации и стадии опухоли

Методика ДГТ	Локализация опухоли	Число больных	Стадия опухоли	
			III	IV
Без прополиса	Кожа	45	45	–
	Язык и полость рта	67	56	11
Всего:		112	101	11
С прополисом	Кожа	41	41	–
	Язык и полость рта	65	45	20
Всего:		106	86	20
Итого:		218	187	31

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от локализации и стадии опухоли

Методика ДГТ	Локализация опухоли	Число больных	Стадия опухоли	
			III	IV
Без прополиса	Кожа	31	31	–
	Язык и полость рта	42	34	8
Всего:		73	65	8
С прополисом	Кожа	33	33	–
	Язык и полость рта	39	28	11
Всего:		72	61	11
Итого:		145	126	19



При наложении на кожу салфетку предварительно увлажняют физиологическим раствором или кипяченой водой и фиксируют марлевым или трубчатым бинтом. В последующем салфетку снаружи смачивают каждые 3–6 часов. При наложении салфетки на слизистые оболочки ее смачивание происходит за счет физиологической секреции. Смену салфеток производят через 1–3 суток в зависимости от характера течения лучевой реакции, при этом предпочтительна более редкая смена салфеток для создания более щадящих условий для заживления. Применение салфеток «Колетекс» с прополисом продолжается вплоть до полного стихания лучевых реакций (в среднем 2–3 недели). Следует отметить, что весь этот этап лечения можно проводить в амбулаторных условиях. Эффективность применения салфеток «Колетекс», содержащих прополис, для лечения лучевых реакций со стороны кожи и слизистых оболочек оценивали по длительности стихания лучевых реакций и переносимости лечения.

Полученные результаты и их обсуждение

Профилактика местных лучевых реакций с аппликационным использованием салфеток «Колетекс» с прополисом. Результаты исследования показали, что начальные явления лучевой реакции в виде эритемы со стороны кожи при проведении лучевой терапии без использования салфеток с прополисом отмечались после подведения среднего уровня дозы 30 + 2,4 гр, а в виде сухого эпидермита – 50 + 5 гр. Использование салфеток «Колетекс – СП–1» с прополисом позволило отсрочить наступление местных лучевых реакций со стороны кожи, эти показатели составили соответственно 35 + 2,4 гр и 55 + 5 гр. Без использования салфеток «Колетекс – СП–1» с прополисом средний дозовый уровень начала проявления лучевых реакций слизистых оболочек в виде островкового эпи-

телиита составил 24,4 + 2,5 гр, а сливного – 35,2 + 3,6 гр. При использовании салфеток с прополисом эти реакции развивались позже, средний дозовый уровень их наступления составил соответственно 28,2 + 1,8 гр и 39,3 + 2,5 гр.

Таким образом, использование салфеток «Колетекс – СП–1» с прополисом позволило отсрочить наступление местных лучевых реакций со стороны кожи и слизистых оболочек в среднем на 4–5 гр. Сведения о степени выраженности местных лучевых реакций кожи представлены в таблице 3.

Анализ таблицы показывает, что за счет использования салфеток «Колетекс – СП–1» с прополисом изменилась структура местных лучевых реакций кожи в сторону снижения степени их выраженности: число больных с более легкой реакцией в виде эритемы увеличилась с 29,5 + 4,3% до 42,4 + 4,8%, а число больных с выраженной реакцией в виде влажного эпидермита снизилось с 34,8 + 4,5% до 22,6 + 4,1% (различие статистически достоверно, $p < 0,05$, $p < 0,05$).

Данные о степени выраженности местных лучевых реакций слизистых оболочек представлены в таблице 4, которая показывает аналогичную закономерность.

При использовании салфеток «Колетекс – СП–1» с прополисом число больных с островковым эпителиитом возросло с 38,8 + 5,9% до 55,4 + 6,1%, а число больных с более выраженной лучевой реакцией в виде сливного эпителиита уменьшилось с 61,2 + 5,9% до 44,6 + 6,1% (различие статистически достоверно, $p < 0,05$ и $p < 0,05$).

Лечение удовлетворительно переносилось больными, лишь у 3 больных из 106 (2,8%) имела место локальная аллергическая реакция со стороны кожи, которая купировалась самостоятельно после удаления салфетки.

Таким образом, применение салфеток «Колетекс – СП–1» с прополисом способствует профилактике местных лучевых реакций со стороны кожи и слизистых оболочек, т. к. оно обеспечивает более позднее их развитие и достоверно снижает степень их выраженности.

Лечение местных лучевых реакций с аппликационным использованием салфеток «Колетекс» с прополисом.

Анализ длительности стихания местных лучевых реакций после завершения курса дистанционной гамматерапии в СОД 56–60 гр. показал, что купирование сухого эпидермита и островкового эпителиита происходит примерно в одни и те же сроки, также не выявлено существенного различия в сроках купирования влажного эпидермита и сливного эпителиита.

Таблица 3. Степень выраженности местных лучевых реакций кожи по завершении курса лучевой терапии в зависимости от методики лечения

Методика ДГТ	Число больных	Эритема	Сухой эпидермит	Влажный эпидермит
Без прополиса	112	33/122* 29,5±4,3%	40/112 35,7±4,5%	39/112* 34,8±4,5%
С прополисом	106	45/106* 42,4±4,8%	37/106 34,9±4,6%	24/106* 22,6±4,1%

• здесь и далее – различие статистически достоверно

Таблица 4. Степень выраженности местных лучевых реакций слизистых оболочек по завершении курса лучевой терапии в зависимости от методики лечения

Методика ДГТ	Число больных	Островковый эпителиит	Сливной эпителиит
Без прополиса	67	26/67* 38,8±5,9%	41/67* 61,2±5,9%
С прополисом	65	36/65* 55,4±6,1%	29/65* 44,6±6,1%



Без использования салфеток «Колетекс – СП-1» с прополисом длительность стихания сухого эпидермита и островкового эпителиита составляла в среднем 17,2 + 3,4 дня, а влажного эпидермита и сливного эпителиита 31,3 + 3,8 дня.

Применение салфеток «Колетекс – СП-1» с прополисом способствовало более быстрому купированию лучевых реакций, при этом средняя длительность стихания сухого эпидермита и островкового эпителиита уменьшилась до 12,3 + 2,4 дней, а при влажном эпидермите и сливном эпителиите – до 25,2 + 2,8 дня. Различия по сравнению с контрольной группой статистически достоверно ($p < 0,05$; $p < 0,05$).

Лечение в целом удовлетворительно переносилось больными, что позволило у подавляющего большинства пациентов провести его в амбулаторных условиях. О раз-

витии местной реакции, расцененной нами как аллергическая, сообщало двое больных (2,8%).

Следовательно, использование салфеток «Колетекс – СП-1» с прополисом способствует лечению местных лучевых реакций кожи и слизистых оболочек, т. к. при этом на 5–6 дней сокращается средняя длительность их течения.

Заключение

Результаты проведенного исследования доказывают высокую медикосоциальную эффективность использования салфеток «Колетекс – СП-1» с прополисом для профилактики и лечения местных лучевых реакций кожи и слизистых оболочек.

Выводы

1. Аппликационное использование салфеток «Колетекс – СП-1» с прополисом для профилактики местных лучевых реакций обеспе-

чивает более позднее их развитие и достоверное снижение степени их выраженности.

2. При лечении местных лучевых реакций с аппликационным применением салфеток «Колетекс – СП-1» с прополисом сокращается средняя длительность их купирования, что существенно улучшает качество жизни больных.

3. Лечение с помощью салфеток «Колетекс – СП-1» с прополисом хорошо переносится больными, побочные явления встречаются редко, они ограничены развитием аллергических реакций в случае индивидуальной непереносимости прополиса.

4. Предлагаемая методика аппликационного применения прополиса отличается высокой экономической эффективностью, поскольку стоимость одной салфетки составляет всего 25 руб., а лечение лучевых реакций можно проводить в амбулаторных условиях. ☺

Литература
→ 69 с.

Инь и ян онкогенеза

Специалистам давно известно, что развитию злокачественных опухолей противостоит естественная система противораковой защиты организма. Знают ученые «в лицо» и ее основного участника – ген p53. Но до недавнего времени они не понимали, что же заставляет его активироваться и действовать.

Ответ был найден исследователями из Медицинского центра дьяконицы Бет Израэль (Beth Israel Deaconess Medical Center), базовой клиники медицинского факультета Гарварда (Harvard Medical School) в Бостоне. Оказывается, при появлении повреждений в клеточной ДНК белок p53 (продукт активности гена p53) начинает тормозить механизм клеточного деления, давая таким образом время для исправления дефектов. Если же повреждения не поддаются ремонту, белок p53 дает команду на уничтожение клетки (апоптоз).

Биологи выяснили, что в организме человека у белка p53 есть естественный антипод – белок MDM2 (продукт онкогена MDM2). «Они, как инь и

янь, несут противоположные начала, и судьба клетки зависит от баланса между ними, – объясняет Вэй Вэнь, руководитель исследования. – Когда в клетке повреждается ДНК, MDM2 устраняется и позволяет p53 остановить клеточное деление на время ремонта. Когда MDM2 вновь появляется, он блокирует p53, и нормальный жизненный цикл клетки продолжается».

Ученым из Гарварда важно было понять: что заставляет белок MDM2 уступать место своему заклятому парнику – p53. Оказывается, MDM2 деградирует под действием двух ферментов. Сначала кезеинкиназа I (CKI), активирующаяся при повреждении ДНК, фосфорилирует белок MDM2 (присоединение фосфатных групп к молекуле белка либо придает ему активность, либо тормозит), подавляя его функциональную активность. Причем, как показывают исследования, активность белка снижается не одновременно, а постепенно, по мере присоединения новых фосфатных групп. «Это похоже не на выключатель, а на реостат – плавный регулятор

мощности до полной остановки», – говорит Вэй Вэнь.

Уже фосфорилированный MDM2 становится доступным для другого фермента – β-TRCP1. Этот фермент «ставит» на MDM2 небольшую молекулу белка убиквитина, которая, присоединяясь к аминокислотам белка, подавляет его.

Окончательным же уничтожением MDM2 занимается протеасома 26S – белковый комплекс-разрушитель.

Узнав всех действующих лиц этого процесса и выяснив их роли, остается только найти пути воздействия на них. К примеру, зная, что более половины раковых опухолей имеют недостаточное для эффективной работы количество белка p53, можно подавить активность его конкурента – белка MDM2. А достигается это через кезеинкиназу I.

Более того, выяснив при генетическом анализе, что какие-либо мутации ослабляют работу CKI или β-TRCP1, специалисты получают в распоряжение новые биомаркеры рака.

Источник: infox.ru



Литература

И.С. Долгополов

Такролимус – фармакокинетика и современные аспекты клинического применения

20. Przepiorka D., Ippoliti C., Khouri I. et al. Allogeneic transplantation for advanced leukemia: improved short-term outcome with blood stem cell grafts and tacrolimus // *Transplantation*. 1996. Vol. 62. P. 1806–1810.
21. Hiraoka A.F. Results of a phase III study on prophylactic use of FK506 for acute GVHD compared with cyclosporin in allogeneic bone marrow transplantation // *Blood*. 1997. Vol. 90. P. 561.
22. Ratanatharathorn V., Nash R.A., Devine S.M. et al. Phase III study comparing tacrolimus (Prograf, FK506) with cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation (BMT) // *Blood*. 1996. Vol. 88. P. 459a (Abstr. 1826).
23. Nash R.A., Pineiro L.A., Storb R. et al. FK506 in combination with methotrexate for the prevention of graft-versus-host disease after marrow transplantation from matched unrelated donors // *Blood*. 1996. Vol. 88. P. 3634–41.
24. Nash R.A., Antin J.H., Karanes C., Fay J.W. et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors // *Blood*. 2000. Vol. 96 № 6. P. 2062–68.
25. Subbotina N., Dolgoplov I., Pimenov R. et al. Non-T-cell depleted haploidentical HSCT after RIC in pediatric malignancies // *Cellular Therapy and Transplantation*. 2009. Vol. 1. № 5. P. 118.

В.А. Горбунова, Н.Ф. Орел

Нейроэндокринные опухоли: мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению

1. Yao J.C., Hassan M., Phan A., Dagohoy C. et al. One hundred years after «carcinoid»: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 36. P. 6012-3.
2. Modlin I.M., Moss S.F., Chang D.C. et al. Priorities for improving the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *J. Natl. Cancer Inst.* 2008. Vol. 100. № 18. P. 1282-1289.
3. Oberg K. Carcinoid Tumors – Current Considerations in a Century of Advances in Neuroendocrine Tumor. In: *Biology and Treatment*. I. Modlin, K. Oberg. 2007. 40-53 p.
4. Plöckinger U., Wiedemann B. // *Biotherapy. Best Practice, Research Clinical Endocrinology, Metabolism*. 2007. Vol. 21. № 1. P. 145-162.
5. Modlin I., Oberg K., Cang D. et al. The Current Status of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. In: *Biology and Treatment*. I. Modlin, K. Oberg. 2007.
6. Agarwal S., Ozawa A., Mateo C. et al. Multiple Endocrine Neoplasias. In: *Biology and Treatment*. I. Modlin, K. Oberg. 2007.
7. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Collect Oberg K., Akerström G., Rindi G., Jelic S., and ESMO Guidelines Working Group *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* // *ESMO*. Vol. 21. Suppl 5. P. 223-7.

П.Ю. Поляков, О.А. Быченков, Н.Д. Олтаржевская, М.А.Коровина

Аппликационное применение прополиса с помощью салфеток «Колетекс» для профилактики и лечения местных лучевых реакций

1. Бяхов М.Ю. Варианты комбинированного и комплексного лечения рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Автореферат. Москва, 2000.
2. Применение фитоэндокридных препаратов при лечении местных лучевых реакций / Е.П. Куликов, В.Н. Дармограй, И.Б. Судаков и др. // *Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей. Тезисы докладов пленума правления Всероссийского научного медицинского общества онкологов*. Ростов-на-Дону, 1999. С. 93–94.
3. Применение фитоэндокридных препаратов при лечении местных лучевых реакций / Е.П. Куликов, В.Н. Дармограй, И.Б. Судаков и др. // *Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей. Тезисы докладов пленума правления Всероссийского научного медицинского общества онкологов*. Ростов-на-Дону, 1999. С. 93–94.
4. Асахин С.М., Золотков А.Г., Вальков М.Ю. Использование низкоэнергетических лазеров в онкологическом диспансере // *Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей. Тезисы докладов пленума правления Всероссийского научного медицинского общества онкологов*. Ростов-на-Дону, 1999. С. 178–179.
5. Овсянников В.А., Петров И.Б., Жаринов Г.М. и др. Предварительные результаты использования ИК-лазеров для профилактики местных лучевых осложнений. Тезисы докладов объединенной конференции Медицинская физика–97. Новые технологии в радиационной онкологии. Обнинск, 1997. С. 63.
6. Профилактика и лечение лучевых повреждений с помощью низкоэнергетического гелий-неонового лазера / Л.Г. Мальшева, Г.М. Жаринов, Е.А. Залмовер и др. // *Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей. Тезисы докладов пленума правления Всероссийского научного медицинского общества онкологов*. Ростов-на-Дону, 1999. С. 218–219.
7. Аниськина В.С., Федоров А.П., Кривонос Н.В. Профилактика местных и системных осложнений химиолучевого и лучевого лечения рака орофарингеальной области // *Сибирский онкологический журнал*. 2006. Приложение № 1. С. 11.
8. Бяхов М.Ю., Гарбузов М.И., Павлюк Д.Ю. Местные лучевые реакции со стороны слизистой оболочки полости рта и их коррекция при химиолучевом лечении опухолей головы и шеи. / *Сборник научных работ Юбилейной онкологической конференции 50 лет МГОД*. М., 1996. С. 290–292.
9. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения / *АМН СССР*. М.: Медицина, 1985.
10. Френкель М. М. И пчелы лечат. М.: Медицина, 1988.
11. Бардычев М.С., Кацалап С.Н. Местные лучевые повреждения: особенности патогенеза, диагностика и лечение // *Вопросы онкологии*. 1995. Т. 41. № 2. С. 99.
12. Marcucci M.C. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity // *Apidologie*. 1995. Vol. 26. P. 83–99.