

THE EFFECT OF ANTITUMOUR DRUGS ON THE DENTAL STATUS OF PATIENTS

**Bykova E.,
Bakin A.,
Bakurinskikh A.,
Kolomiets O.**

*Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology
Federal State Budget Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the
Ministry of Health of the Russian Federation, 2024*

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ НА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ

**Быкова Е.
Бакин А.
Бакуринских А.
Коломиец О.**

*Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Фе-
дерации, 2024*

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14679369>

Abstract

Despite the fact that antitumour therapy has reduced the mortality of patients, there are many manifestations in the treatment of malignant neoplasms. These manifestations can potentially disrupt many aspects of the functioning of the oral cavity and oropharynx, causing dry mouth, difficulty with chewing and swallowing, which affects nutrition. Moreover, they can negatively affect speech function, the ability to maintain oral hygiene, dental prosthetics and a person's appearance, which can affect oral health, social and emotional well-being.

Аннотация

Несмотря на то, что противоопухолевая терапия снизила смертность пациентов, существует множество проявлений при лечении злокачественных новообразований. Эти проявления потенциально способны нарушить многие аспекты функционирования полости рта и ротоглотки, вызывая сухость во рту, трудности с жеванием и глотанием, что сказывается на питании. Более того, они могут негативно влиять на речевую функцию, способность поддерживать гигиену полости рта, протезирование зубов и внешний вид человека, что может сказаться на здоровье полости рта, социальном и эмоциональном благополучии.

Keywords: antitumour drugs, oral mucositis, candidiasis, xerostomy

Ключевые слова: противоопухолевые препараты, оральный мукозит, кандидоз, ксеростомия

Введение

В современном мире онкологические заболевания занимают одно из первых мест среди причин смерти. В 2023 г. в Российской Федерации впервые в жизни выявлено 674 587 случаев злокачественных новообразований (в том числе 307 909 и 366 678 у пациентов мужского и женского пола соответственно). Рост данного показателя по сравнению с 2022 годом составил 8,0% [2].

Побочные эффекты, связанные с лечением злокачественных новообразований, варьируют от острых токсических эффектов, таких как оральный мукозит и острые инфекции, до более хронических токсических эффектов, таких как остеорадионекроз, дисфункция слюнных желез, мышечный тризм и изменение микробиома полости рта.

Цели исследования

Рассмотреть наиболее распространенные проявления влияния противоопухолевых препаратов на органы полости рта

Материалы и методы исследования

Статья написана на основании сбора литературных данных, научных статей, нормативной документации и их анализа.

**Результаты исследования и их обсуждение
ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ (ЗНО)**

Хирургическое удаление. Операция может выполняться в сочетании с другими видами лечебного воздействия в плане комбинированного или комплексного лечения.

Радиотерапия, или лучевая терапия - метод основной или адъювантной терапии, широко используемый при лечении ЗНО в области головы и шеи [16].

В качестве самостоятельного или адъювантного лечения активно применяются химиотерапевтические препараты, используемые для **химиотерапии**. В основе их действия лежит предотвраще-

ние и/или контроль роста атипичных клеток, препятствуя их делению. В то время как слизистая оболочка здоровых людей устойчива к травматизации, химиотерапия предрасполагает к возникновению деструктивных изменений в слизистой, образованию изъязвлений и развитию вторичных инфекций [12].

Независимо от выбора конкретного вида противоопухолевой терапии или же их совокупности, в результате терапии может быть нанесен значительный ущерб структурам полости рта и прилегающим тканям [19].

ПРОЯВЛЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ В ПОЛОСТИ РТА

Очень важно предвидеть и распознавать состояния, предрасполагающие пациентов к осложнениям, чтобы предотвратить или минимизировать их путем правильного ведения до, во время и после химиотерапии.

Оральный мукозит относится к эритематозным и язвенным поражениям слизистой оболочки полости рта (СОПР), наблюдаемым у онкологических пациентов, получающих химиотерапию и/или лучевое лечение в челюстно-лицевой области. Оральный мукозит является самым тяжелым и наиболее часто регистрируемым осложнением терапии злокачественных новообразований головы и шеи [22].

Мукозит оказывает существенное влияние на качество питания пациентов, что вызывает:

- Снижение массы тела
- Повышение риска развития пролежней
- Снижение эффективности проводимого лечения

По разным российских и зарубежных авторов, наиболее часто мукозиты развиваются при высокодозной химиотерапии (85–100%), конкурентном химиолучевом лечении (80–90%), реже при стандартных режимах химиотерапии (40–50%). При применении химиотерапии оральный мукозит развивается, как правило, со 2-18 дня [5].

Развитие мукозита зависит также от активности некоторых ферментов. Так, пониженная активность дигидропиридиндегидрогеназы важнейшего фермента для катаболизма 5-фторурацила, способствует развитию тяжелого мукозита при лечении 5-фторурацилом [9, 23].

Системная химиотерапия вызывает повреждение тканей, индуцируя высвобождение активных форм кислорода (АФК), повреждение ДНК, что приводит к гибели клеток базального и супрабазального эпителия. В частности, разрывы нитей ДНК приводят к активации процесса апоптоза, который регулируется активацией p53 и повышением уровня каспазы-3 [7]. Как прямое следствие этого, мертвые клетки выделяют паттерн-молекулы, связанные с эндогенным повреждением. Эта первичная реакция повреждения характеризует начальную стадию развития мукозита. На этой стадии клетки поврежденной слизистой оболочки стимулируют транскрипцию нескольких генов, участвующих в процессе мукозита. Сообщается также о присутствии провоспалительных цитокинов в слизистой

оболочке, где они, по-видимому, вызывают раннее повреждение соединительной ткани и эндотелия, а также ингибируют насыщение тканей кислородом и способствуют гибели базальных клеток эпителия. Кроме того, противоопухолевое лечение повреждает также фибробласты, что приводит к активации белка-1 и последующей секреции металлопротеиназ (MMPS - matrix metalloproteinase), таких как MMP1 и MMP3, которые разрушают коллагеновый субэпителиальный матрикс и дезагрегируют базальную мембрану эпителия соответственно [7].

Эфффекторы, вырабатываемые во время реакции на первичное повреждение, приводят к усилению сигнала о повреждении. Одновременно с активацией других путей первичное повреждение усиливается за счет механизмов петли положительной обратной связи. На этой стадии несколько повреждений повреждают слизистую оболочку и подслизистые структуры. Высокие уровни TNF- α (tumor necrosis factor- α) активируют сфингомиелиназу, увеличивают проапоптотический сигнал, опосредуемый церамидным путем [15,18].

Частота возникновения мукозита и его тяжесть зависят от режима химиотерапии, доз и сроков лечения. Антиметаболиты, производные платина, таксаны, антрациклины, иринотекан и алкилирующие агенты могут способствовать развитию мукозита, тяжесть и место развития которого различаются у разных препаратов [18]. Действительно, антиметаболитные препараты, S-1 и капецитабин, связаны с более низким риском развития мукозита по сравнению с лечением 5-ФУ (5-фторурацил). И наоборот, когда капецитабин сочетается с иринотеканом, ингибитором топоизомеразы 1, он вызывает более высокие проявления мукозита по сравнению с комбинацией фторурацила и иринотекана (FOLFIRI - (FOL)inic acid, (F)luorouracil, (IRI)notecan). Тем не менее, у пациентов, получающих схему FOLFIRI, высока вероятность развития мукозита по сравнению с пациентами, получающими иринотекан в сочетании с оксалиплатином (FOLFOX - (FOL)inic acid, (F)luorouracil, (OX)aliplatin) [18].

Поражения слизистой оболочки, связанные с ингибиторами эпидермального фактора роста (EGFR - epidermal growth factor receptor), встречаются у 15% получающих лечение пациентов [6]. Менее чем у 1% пациентов, получающих монотерапию антителами к EGFR, цетуксимабом или панитумабом, или ингибитором EGFR-тирозинкиназы (TKi - tyrosine kinase), эрлотинибом или гефинитибом, развивается поражение слизистой оболочки высокой степени тяжести, которое в очень немногих случаях требует модуляции или приостановки лечения [18].

25% пациентов, получавших мультикиназные ингибиторы (МКИ), такие как сунитиниб, сорафениб или кабозантиниб, жалуются на стоматит в течение первых двух месяцев терапии [25].

Инфекционные заболевания

На долю полости рта приходится от 25 до 50% бактериальных инфекций у пациентов, получаю-

щих химиотерапию [5]. Инфекции полости рта, связанные с химиотерапией, могут затрагивать зубы, десны, слюнные железы или слизистую оболочку полости рта.

Крайне важно помнить, что кардинальные признаки инфекции не всегда присутствуют у пациента с миелосупрессией при химиотерапии. Эритема и отек могут отсутствовать, поэтому необходимо следить за более надежными показателями, такими как лихорадка, боль и наличие поврежденных.

Коагулазоотрицательные стафилококки и стрептококки ротовой флоры являются наиболее распространенными источниками инфекции у пациентов с миелосупрессией при химиотерапии. К дополнительным условно-патогенным микроорганизмам, вызывающим инфекции, относятся: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli* [5].

Грибковые инфекции могут быть одним из самых опасных осложнений для пациентов, проходящих химиотерапию. Наиболее распространенной инфекцией является кандидоз [1].

В нормальных условиях рост *C. albicans* подавляется другими микроорганизмами, такими как *Lactobacillus acidophilus*, и нормально функционирующей иммунной системой [27]. Во время химиотерапии процесс подавления нарушается. Клинически кандидоз может проявляться в нескольких формах. Поражения представляют собой белые или красные пятна, которые развиваются остро или хронически. У больных с миелосупрессией хронические инфекции низкой степени тяжести могут протекать с обострениями.

Острый псевдомембранозный кандидоз - это инфекция поверхностных слоев слизистой оболочки полости рта. При легком течении заболевания налет легко снимается при поскабливании шпателем, после чего можно видеть гладкую, слегка отечную, гиперемизированную поверхность. Возможно также наличие пленки в виде островков разной величины на фоне гиперемизированной слизистой оболочки полости рта. При поскабливании такой налет отслаивается с трудом, а под ним обнаруживается эритема, иногда кровоточащие эрозии.

Острая атрофическая форма кандидоза называется также острой эритематозной, иногда — десквамативной. Может возникать после острой псевдомембранозной формы или самостоятельно. Наиболее часто поражается язык, но может страдать любой отдел полости рта.

Острый атрофический кандидоз сопровождается сильной болезненностью, жжением и сухостью в полости рта. При глоссите движения языка становятся ограниченными, в результате травматизации его боковых поверхностей зубами развивается отек. Слизистая оболочка становится очень чувствительной к тактильным, химическим и температурным раздражителям, что делает болезненным прием грубой пищи, холодных и горячих жидкостей.

Хронический атрофический кандидоз включает ангулярный хейлит и протезный стоматит.

Хронический гиперпластический кандидоз - нестирающийся белый налет, характеризующийся более глубокой инвазией в слизистую оболочку.

Вирусные инфекции, наиболее часто встречающиеся у пациентов, проходящих химиотерапию, включают вирус простого герпеса (HSV - herpes simplex virus), вирус ветряной оспы (VZV - varicella zoster virus) и цитомегаловирус (CMV - cytomegalovirus) [10, 21]. Эти вирусы семейства герпеса известны тем, что находятся в латентной стадии после первичной инфекции и могут реактивироваться во время иммуносупрессии. Рецидив HSV может проявиться через 7-14 дней после проведения химиотерапии [24]. Тяжесть заболевания напрямую зависит от степени иммуносупрессии. Рецидивирующие поражения HSV могут быть обнаружены на губах или на кератинизированных десневых или небных поверхностях в виде небольшого скопления везикул, которые быстро изъязвляются и слипаются. Это состояние самоограничивается и проходит через 2 недели.

Рецидивирующая VZV-инфекция называется опоясывающим герпесом или опоясывающим лишаем. При поражении тройничного дерматомы очаги могут располагаться на лице или интраорально. Они следуют и остаются ограниченными соответствующими отделами тройничного нерва. Как и при HSV, внутриротовой рецидив VZV ограничивается кератинизированными тканями. У пациентов, прошедших химиотерапию, опоясывающий герпес проявляется через несколько недель после завершения химиотерапии. У пациентов с иммуносупрессией может наблюдаться нетипичное широкое распространение.

Инфекция CMV приводит к лихорадке, которая проходит через 3-5 дней. К внутриротовым проявлениям инфекции CMV относят появление неравномерных псевдомембранозных изъязвлений с гранулематозной основой. Может произойти диссеминация CMV, и такие инфекции часто приводят к летальному исходу у пациентов с иммуносупрессией [1].

Противоопухолевые препараты, которые могут способствовать развитию инфекционных заболеваний, обычно действуют путем угнетения иммунной системы или нарушают баланс микрофлоры.

Цитотоксические препараты: метотрексат, циклофосфамид, доцетаксел и другие. Эти препараты могут подавлять костный мозг, что приводит к снижению уровня лейкоцитов, особенно нейтрофилов. Нейтрофилы играют важную роль в борьбе с инфекциями, включая грибковые. Их недостаток увеличивает риск развития кандидоза [19].

Такролимус и циклоспорин часто используются в сочетании с противоопухолевой терапией и могут увеличивать риск грибковых инфекций [8].

Гормональные препараты, применяемые для лечения гормонально-определяемых опухолей (например, рака молочной железы), могут вызывать изменения в микрофлоре и способствовать росту *Candida*.

Применение нескольких препаратов одновременно, особенно с их иммунодепрессивными свойствами (комбинированная терапия), может значительно увеличить риск инфекций.

Химиотерапия может вызывать тошноту и рвоту, что нарушает прием пищи. Недостаток определенных питательных веществ, таких как витамины и минералы, может ослабить иммунный ответ и способствовать росту инфекций.

Геморрагия.

Химиотерапевтические препараты могут вторично вызывать тромбоцитопению, которая является наиболее частой причиной внутриротовых кровотечений. Кровотечение может возникнуть в любом месте полости рта и может быть спонтанным, травматическим или вызванным существующим заболеванием. Клинически кровотечение может проявляться как десневое кровотечение или подслизистое кровотечение с образованием гематомы. Причиной таких кровотечений является глубокая тромбоцитопения (менее $20 \times 10^9/\text{л}$).

Во время химиотерапии изменяются не только количественные, но и качественные характеристики тромбоцитов [12]. Когда гемопоэтические ткани максимально подавляются химиотерапевтическими режимами и достигают своего функционального минимума, возникает максимальная стоматотоксичность.

Возникновение геморрагии связано с воздействием препаратов на костный мозг, свертывающую систему и сосудистую стенку [12].

Цитостатические препараты, такие как циклофосфамид, доксорубицин и митомицин, могут приводить к тромбоцитопении, что увеличивает риск кровотечений [11, 14].

Карбоплатин и цисплатин также могут влиять на систему свертывания крови, нарушая баланс между про- и антикоагулянтными факторами [17]. Это может привести к повышенному риску как тромбобразования, так и кровотечений.

Некоторые таргетные препараты, такие как ингибиторы тирозинкиназ (например, сунитиниб), могут вызывать воспалительные реакции, которые увеличивают проницаемость сосудов. Это может привести к разрывам мелких кровеносных сосудов и, как следствие, к геморрагиям. Некоторые препараты могут непосредственно повреждать эндотелий сосудов, что увеличивает вероятность их разрыва и развития кровотечения.

Ксеростомия.

Лишь небольшое количество химиотерапевтических средств вызывает ксеростомию, однако ее эффект может быть разрушительным, если она возникает в сочетании с уже имеющимся мукозитом.

Изменения скорости саливации могут predispose пациента к кандидозу полости рта и дисфагии. Снижение количества слюнной амилазы и уровня IgA (Immunoglobulin A) может привести к увеличению частоты инфекций полости рта, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами [1, 5, 12].

На ксеростомию также могут влиять принимаемые пациентом лекарства. Наиболее распространенными лекарствами, вызывающими ксеростомию, являются диуретики, антигистаминные лекарственные препараты, антипсихотики, бета-блокаторы и трициклические антидепрессанты.

Алкилирующие агенты (например, циклофосфамид, изофосфамид) могут повреждать клетки слюнных желез за счет цитотоксического действия.

Ряд препаратов для таргетной терапии, такие как ингибиторы тирозинкиназ (например, эверолимус, сунитиниб), могут оказывать воздействие на нервные окончания, которые контролируют функцию слюнных желез [20].

Некоторые иммунотерапевтические агенты, например, ингибиторы контрольных точек (например, пембролизумаб, ниволумаб), могут приводить к аутоиммунным реакциям, в том числе к повреждению слюнных желез [4].

Химиотерапия и таргетная терапия могут вызывать системные побочные эффекты, такие как дегидратация, что также может приводить к снижению выделения слюны [20].

Неврологические проблемы

Нейропатия, вызванная химиотерапией, может характеризоваться болью или парестезией, особенно при применении растительных алкалоидов, таких как винкристин, винбластин и этопозид. Другие препараты, такие как алтретамин, карбоплатин, цисплатин, кладрибин, оксалиплатин, паклитаксел, прокарбазин и талидомид также способны вызывать невропатию. Неврологические симптомы часто исчезают после отмены химиотерапевтического препарата. Поэтому диагностика боли в полости рта может быть сложной, поскольку симптоматика может быть как затихающей, так и обостряющейся, в зависимости от стадии химиотерапевтического лечения [1].

Некоторые противоопухолевые средства, такие как таксаны (например, паклитаксел), винкристин обладают нейротоксическими свойствами [3]. Они могут повреждать нервные волокна, особенно периферические нервы, вызывая проявления нейропатии.

Противоопухолевые препараты могут вызывать окислительный стресс на уровне клеток, что приводит к повреждению нервных клеток и нейропатии. Свободные радикалы, возникающие в результате химической терапии, могут повреждать клеточные мембраны и ДНК.

Препараты также инициируют воспаление, которое также воздействует на нервные ткани. Воспалительные медиаторы могут способствовать повреждению нервов, усиливая болезненные ощущения.

Химиотерапия влияет на пищеварительную систему или приводит к недостаточному усвоению питательных веществ, что может вызывать дефицит витаминов группы В, необходимых для нормального функционирования нервной системы.

Бисфосфонат-индуцированный остеонекроз челюстей

Хотя препараты класса бисфосфонатов не относятся к противоопухолевым химиотерапевтическим средствам, поскольку не обладают цитотоксичностью по отношению к раковым клеткам, они применяются при наличии костных метастазов у больных злокачественными новообразованиями. Вызывая апоптоз остеокластов и их предшественников, бисфосфонаты препятствуют разрушению костной ткани, уменьшают проявления болевого синдрома и способствуют костной репарации в случае успешного противоопухолевого лечения [26]. Тем не менее, они вызывают серьезный побочный эффект, ограничивающийся челюстями: бисфосфонат-индуцированный остеонекроз челюстей (BIONJ - Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw).

Бисфосфонат-индуцированный остеонекроз челюстей - многофакторное заболевание, приводящее к быстрой прогрессирующей деструкции костной ткани челюсти и присоединению септических осложнений, приводящее к утрате костных структур лицевого черепа и существенному снижению качества жизни.

Два препарата, которые ассоциируются с BIONJ, - это памидронат и золедронат [13]. Их назначение - ограничение резорбции костной ткани при метастатических раковых отложениях в кости и снижение уровня кальция в сыворотке крови при гиперкальциемии злокачественного характера. Поскольку период полураспада большинства бисфосфонатов в костной ткани составляет около 11 лет, их токсичность для костной ткани зависит от длительности приема препарата.

Заключение

Онкологические заболевания продолжают оставаться одной из главных причин смертности, и в 2023 году в России было зафиксировано значительное число случаев злокачественных новообразований. Лечение таких заболеваний часто сопровождается серьезными побочными эффектами, особенно в области полости рта.

Наиболее распространенной проблемой является оральный мукозит, который может существенно ухудшить качество жизни пациентов и снизить эффективность проводимой терапии. Оральный мукозит представляет собой одно из самых серьезных осложнений, с которым сталкиваются онкологические пациенты, получающие химиотерапию. Это заболевание не только вредит слизистой оболочке полости рта, но и оказывает негативное влияние на общее состояние пациентов, снижая качество питания и эффективность проводимого лечения. Частота и тяжесть мукозита зависят от множества факторов, включая режимы и дозы химиотерапии. Наиболее высокие показатели заболеваемости наблюдаются при высокодозной химиотерапии и комбинированном лечении, в то время как некоторые препараты, такие как антимаболиты, могут иметь меньший риск развития мукозита. Про-

цессы повреждения и воспаления, вызванные химиотерапией, активируют различные молекулы и сигнальные пути, что только усугубляет ситуацию и приводит к дальнейшему ухудшению состояния слизистой оболочки.

Понимание причин и механизмов развития мукозита может помочь в разработке более эффективных методов профилактики и лечения этого осложнения, что в свою очередь повысит качество жизни онкологических пациентов.

Инфекционные заболевания полости рта представляют серьезную угрозу для пациентов, проходящих химиотерапию, составляя от 25 до 50% всех бактериальных инфекций у данной группы. Инфекции могут поражать различные структуры полости рта, включая зубы, десны и слизистую оболочку. Важно отметить, что при миелосупрессии клинические признаки инфекции могут быть скрыты, поэтому необходимо учитывать альтернативные симптомы, например, лихорадка, боль и повреждение.

Наиболее распространенными патогенами являются коагулазоотрицательные стафилококки, стрептококки и условно-патогенные микроорганизмы, такие как *Klebsiella pneumonia* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Грибковые инфекции, особенно кандидоз, также представляют собой существенную опасность, особенно в условиях ослабленного иммунитета. Кандидоз может проявляться в различных формах и вызывает неприятные симптомы, включая жжение и болезненность в полости рта. Вирусные инфекции, такие как инфекции, вызванные вирусом простого герпеса и вирусом ветряной оспы, часто повторяются в условиях иммуносупрессии. Их проявления могут варьироваться от легких до более серьезных форм, что также требует внимания.

У пациентов, прошедших химиотерапию, риск развития инфекционных заболеваний значительно возрастает, что может быть связано с угнетением иммунной системы и изменением микрофлоры. Особенно проявления инфекций, таких как опоясывающий герпес и инфекции CMV, становятся более выраженными у пациентов с иммуносупрессией, что может привести к тяжелым осложнениям и даже летальному исходу.

Применение цитотоксических препаратов, таких как метотрексат и циклофосфамид, вызывает подавление костного мозга и снижение уровня лейкоцитов, что усиливает восприимчивость к инфекциям.

Также химиотерапия имеет значительное влияние на развитие геморрагии, ксеростомии и неврологических проблем у пациентов.

Глубокая тромбоцитопения и изменения качественных характеристик тромбоцитов повышают риск спонтанных и травматических кровотечений, что делает необходимым тщательное наблюдение за состоянием пациентов.

Ксеростомия, хотя и не вызывается большинством химиотерапевтических средств, может усугубить ситуацию при наличии мукозитов, предрасполагая к инфекциям полости рта и дисфагии.

Неврологические проблемы, включая нейропатию, часто возникают при применении определённых препаратов, таких как растительные алкалоиды. Эти симптомы могут варьироваться в зависимости от стадии лечения, что затрудняет диагностику и требует индивидуального подхода к каждому пациенту.

Исследование подчеркивает важность предупреждения и раннего распознавания осложнений, вызванных химиотерапией и радиотерапией. Адекватное управление состоянием полости рта до, во время и после лечения может помочь минимизировать последствия, включая риск развития других заболеваний.

Список литературы:

1. Казеко, Л. А. К14 Оральный мукозит: клиника, диагностика, лечение: учебно-методическое пособие / Л. А. Казеко, М. И. Дегтярёва. – Минск: БГМУ, 2021. – 30 с. ISBN 978-985-21-0943-7.
2. А.Д. Каприн, Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / ISBN 978-5-85502-298-8
3. Ткаченко Е.В., Андреев В. В., Яценко А. В., Желтухин А. А., Горбунова К. В., Кондратьев С. В. и др. Нейротоксичность как побочный эффект при использовании таксанов у онкологических больных. *Российский журнал боли*. 2020; 18 (3): 48–53.
4. Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Вельц Н.Ю., Каперко Д.А., Кутехова Г.В. "Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств" Безопасность и риск фармакотерапии, 2020, pp. 9-22.
5. Alqahtani S. S., Khan S. D., et al. Management of Oral Mucositis in Children. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2022, pp. 1648-1657.
6. Basile D., Di Nardo P., Corvaja C., Garattini S.K., Pelizzari G., Lisanti C., et al. Mucosal Injury during Anti-Cancer Treatment: From Pathobiology to Bed-side. *Cancers (Basel)*. 2019; 11:857.
7. Bowen, J., Al-Dasooqi, Bossi P., W. Van Se-bille, Y. Al-Azri, Abdul Rahman, M. Elvira, Raber-Durlacher, Nair R., Bohmer, K., Thorpe D., Lalla, R. Sonis et al. The pathogenesis of mucositis: updated perspectives and emerging targets. *Supportive Care in Cancer*, 2019. 27. 10.1007/s00520-019-04893-z.
8. Chen, S. C. A., Lewis, R. E., & Kontoyiannis, D. P., et al. Direct effects of non-antifungal agents used in cancer chemotherapy and organ transplantation on the development and virulence of *Candida* and *Aspergillus* species. 2011, DOI:10.4161/viru.2.4.16764
9. Deac A.L., Burz C.C., Bocşu H.F., Bocşan I.C., Buzoianu A.D., et al. A review on the importance of genotyping and phenotyping in fluoropyrimidine treatment. *Med Pharm Rep*. 2020. DOI: 10.15386/MPR-1564
10. Handous I., Achour B., Marzouk M., Rouis S., Hazgui O., Brini I., Khelif A., Hannachi N., Boukadida J., et al. Co-infections of human herpesviruses (CMV, HHV-6, HHV-7 and EBV) in non-transplant acute leukemia patients undergoing chemotherapy. *Virology*. 2020 Mar 17; DOI: 10.1186/s12985-020-01302-4.
11. Kuter D.J. et al. Treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with non-hematologic malignancies. *Haematologica*. 2022 Jun 1. DOI: 10.3324/haematol.2021.279512.
12. Lalla R.V., Brennan M.T., Gordon S.M., et al. Oral Mucositis Due to High-Dose Chemotherapy and/or Head and Neck Radiation Therapy. 2019. DOI: 10.1093
13. Lee E., Meng-Chen, Jing-Xuan, An-Chi, Chih-Yuan, Chia-Yu & Lee, I-Ta., et al. Bisphosphonates and Their Connection to Dental Procedures: Exploring Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Cancers*, 2023, 15. 5366. 10.3390/cancers15225366.
14. Lu R., Lin Q., Chen S., Ye X., et al. Chemotherapy-induced thrombocytopenia and platelet transfusion in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Transl Cancer Res*. 2020 Mar 9, DOI: 10.21037/tcr.2020.01.64.
15. Malagarie-Cazenave S, Andrieu-Abadie N, Ségué B, et al. Sphingolipid signalling: molecular basis and role in TNF- α -induced cell death. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2002. DOI:10.1017/S146239940200546X
16. O'Neill E.A., Nechesnyuk A.V., Obukhov Y.A., et al. Dental complications of radiation therapy in children with neoplasms in the head and neck. *Pediatric vestnik Yuzhnogo Urala*. 2022. DOI: 10.34710
17. Popov D., et al. Understanding Hemostatic Changes in Trauma, Burns, Radiation, and Chemotherapy: A Comprehensive Review. *Therapeutic Approaches to Hemostasis in Trauma, Burns, Radiation, and Chemotherapy-Induced Coagulopathies*. 2024. 10.13140/RG.2.2.34064.62722.
18. Pulito C., Cristaudo A., Porta C., Zapperi S., Blandino G., Morrone A., Strano S., et al. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. 2020 Oct 7; DOI: 10.1186/s13046-020-01715-7.
19. Senesse P., Briant J., Boisselier P., et al. Head and neck cancer patients treated with concomitant chemoradiotherapy involving the oral cavity and oropharynx: is another choice possible than prophylactic gastrostomy? 2024. DOI: 10.1097
20. Silva I., Donaduzzi L., Perini C., Couto S., Werneck R., Kurahashi M., Johann A., Azevedo-Alanis L., Vieira A., Couto-Souza P.H. et al. Association of xerostomia and taste alterations of patients receiving antineoplastic chemotherapy: A cause for nutritional concern. *Clin Nutr ESPEN*. 2021 DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.03.006.
21. Tayyar R., Ho D., et al. Herpes Simplex Virus and Varicella Zoster Virus Infections in Cancer Patients. *Viruses*. 2023; DOI:10.3390/v15020439
22. Villa A., Sonis S.T., et al. Pharmacotherapy for the management of cancer regimen-related oral mucositis. *Expert Opin Pharmacother*. 2016; 17:1801–7.
23. White C., Scott R.J., Paul C., Ziolkowski A., Mossman D., Ackland S. et al. Ethnic Diversity of DPD Activity and the DPYD Gene: Review of the Literature. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2021; DOI: 10.2147

24. Wong H.M., et al. Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. *Scientific World Journal*. 2014 Jan 8; DOI: 10.1155/2014/581795.

25. Yuan A., Kurtz S.L., Barysaukas C.M., Pilotte A.P., Wagner A.J., Treister N.S., et al. Oral adverse events in cancer patients treated with VEGFR-directed multitargeted tyrosine kinase inhibitors. *Oral Oncol*. 2015;51: 1026–33.

26. Zhong Y., Li S., et al. New Progress in Improving the Delivery Methods of Bisphosphonates in the Treatment of Bone Tumors. *Drug Design, Development and Therapy*, 2021, 15. 4939-4959. DOI: 10.2147/DDDT.S337925.

27. Zhou Y., Cheng L., Lei Y.L., Ren B., Zhou X., et al. The Interactions Between *Candida albicans* and Mucosal Immunity. *Front Microbiol*. 2021 Jun 21; DOI: 10.3389/fmicb.2021.652725.