

Э.А. Юрьева¹, А.С. Иванова², Е.Е. Яцкевич¹, Г.Г. Осокина¹¹ Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий² Государственный научный центр Российской Федерации Институт иммунологии Федерального медико-биологического агентства

Новые подходы к лечению хронического гингивита у детей

ИССЛЕДОВАНА ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕСТНОГО ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ПРЕПАРАТА ФИРМЫ «НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ» У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГИНГИВИТОМ И МНОЖЕСТВЕННЫМ КАРИЕСОМ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ И НАСЛЕДСТВЕННЫХ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. ОЦЕНИВАЛСЯ КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПРЕПАРАТА, БИОХИМИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТАВА СЛЮНЫ. У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧИВШИХ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ, ОТМЕЧЕНО ИСЧЕЗНОВЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГИНГИВИТА, С РЕМИССИЕЙ В ТЕЧЕНИЕ 6 МЕС НАБЛЮДЕНИЯ. ПОКАЗАНО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ, АНТИОКСИДАНТНОЕ, МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА. ОТМЕЧЕНА НОРМАЛИЗАЦИЯ СОДЕРЖАНИЯ КАРИЕСОГЕННЫХ ПРОДУКТОВ АНАЭРОБНОГО ГЛИКОЛИЗА ЛАКТАТА И ПИРУВАТА, ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ СЕКРЕТОРНОГО IgA (sIgA) И ЛИЗОЦИМА В СЛЮНЕ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ГИНГИВИТ, ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ.

Контактная информация:

Юрьева Элеонора Александровна,
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник лаборатории
общей патологии Московского
научно-исследовательского института
педиатрии и детской хирургии
Росмедтехнологий
Адрес: 125412, Москва,
ул. Талдомская, д. 2,
тел. (495) 488-00-64
Статья поступила 02.09.2007 г.,
принята к печати 15.10.2007 г.

Существует ряд заболеваний наследственного или врожденного характера, при которых в организме у детей постоянно присутствуют хронически протекающие воспалительные процессы, требующие назначения дополнительных фармацевтических препаратов, помимо этиотропных. К таким хроническим воспалительным процессам, осложняющим течение основной врожденной или наследственной соматической патологии, относится хронический рецидивирующий гингивит в сочетании с множественным кариесом у детей [1, 2]. В развитии гингивита основную роль играют бактерии, размножающиеся в зубном налете, на участках альвеолярной кости и маргинальной десны. Однако не исключается роль и эндогенных факторов. Так, почти все системные болезни сопровождаются дисфункцией энергетического обмена, иммунной системы, воспалительными процессами и нарушением структуры тканей, что может быть причиной возникновения и прогрессирования всех форм болезней пародонта [1–6]. В связи с этим, весьма актуальным является своевременное лечение и профилактики хронических гингивитов у детей с хроническими соматическими заболеваниями врожденного и наследственного генеза, выяснение иммунологических причин, приводящих к хронизации процесса, поиск новых методов лечения, включая иммуномодулирующую терапию у детей с целью предупреждения развития пародонтоза с возрастом. Р.М. Хаитов и соавт. считают, что основным критерием для назначения иммуномодулятора является клиническая картина, проявляющаяся в наличии хронического

Ye.A. Yuryeva¹, A.S. Ivanova², Ye.Ye. Yatskevich¹, G.G. Osokina¹¹ Moscow scientific institute for pediatrics and children's surgery Russian Medical Technologies² State scientific center of Russian Federation. Immunology Institute of Federal Medical-Biological Agency

New approaches to treatment of chronic gingivitis in children

THE ARTICLE ANALYZES EFFICIENCY OF LOCAL IMMUNOMODULATOR MANUFACTURED BY «NPO PETROVAX FARM» FOR CHILDREN SUFFERING FROM CHRONIC GINGIVITIS AND MULTIPLE CARIES WITH CONGENITAL AND INHERITED SOMATIC DISEASES. IT EVALUATED THE CLINICAL EFFECT OF THE MEDICATION, THE BIOCHEMICAL AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS OF SALIVA COMPOSITION OF PATIENTS WHO UNDERWENT THE IMMUNOMODULATORY THERAPY. CLINICAL MANIFESTATIONS OF GINGIVITIS DISAPPEARED, WITH THE REMISSION DURING 6 MONTHS OF THE OBSERVATION. THE ARTICLE SHOWS ANTI-INFLAMMATORY, ANTI-OXIDANT, MEMBRANE-STABILIZING ACTION OF THE MEDICATION. IT SHOWS THE NORMALIZATION OF CARIESOGENIC PRODUCTS OF ANAEROBIC LACTATE AND PYRUVATE GLYCOLYSIS, INCREASE OF SECRETORY IgA (sIgA) AND LYSOZYME IN THE SALIVA.

KEY WORDS: CHILDREN, GINGIVITIS, IMMUNOMODULATORY THERAPY.

инфекционного воспалительного процесса, трудно поддающегося адекватному антиинфекционному лечению [8].

Учитывая особенности строения слизистой ротоглотки, а также процессы активации и миграции лимфоцитов в организме, целесообразным является включение иммуномодуляторов местного действия в комплексную терапию хронических гингивитов у детей, в частности — сублингвальных таблеток иммуномодулятора Полиоксидония, выпускаемого ООО «НПО Петровакс Фарм» (Россия, Москва). Препарат представляет собой сополимер N-оксида 1,4 этиленпиперазина и (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазиний бромида, с 1996 г. широко применяется в медицинской практике для лечения заболеваний различной этиологии с сопутствующими нарушениями иммунитета у взрослых и у детей, выпускается в трех лекарственных формах: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 3 мг и 6 мг (регистрационный номер 002935/02 от 21.05.2004 г.), суппозитории 6 мг и 12 мг (регистрационный номер 002935/03 от 21.05.2004 г.) и таблетки 12 мг (регистрационный номер 002935/04 от 28.10.2004 г.) [7]. Препарат является лекарственным средством с широким спектром фармакологических свойств: обладает детоксицирующим, антиоксидантным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием [8–11], хорошо переносится, выводится преимущественно почками в деполимеризованном виде (в виде олигомеров с молекулярной массой более 1000 дальтон).

Иммуномодулирующие свойства препарата связаны со способностью существенно повышать поглощение и разрушение бактерий фагоцитами, прежде всего за счет активации кислороднезависимых механизмов киллинга, что способствует более быстрому снижению количества бактерий в воспалительном очаге и их элиминации из организма. При развитии воспаления и избыточной продукции фагоцитарными клетками свободных радикалов (супероксид-анион радикала, перекисных и гидроперекисных радикалов) иммуномодулирующий препарат понижает их уровень. Как известно, активные формы кислорода, образуемые лейкоцитами, играют ведущую роль в деструкции клеток, органов и тканей при воспалении. Препарат усиливает цитотоксические свойства естественных киллеров, активирует процессы элиминации из организма инфицированных и других модифицированных клеток организма, усиливает функциональную активность тканевых макрофагов и дендритных клеток, расположенных под эпителием слизистых оболочек, активирует развитие адаптивного иммунитета, осуществляющего завершение процесса борьбы организма с инфекцией, активирует синтез антител к инфекционным агентам. При этом стимуляция иммунитета не истощает резервных возможностей кроветворной системы [7, 9, 12, 13].

Антиоксидантные свойства изучаемого иммуномодулирующего препарата обусловлены его способностью уменьшать концентрацию каталитически активного двухвалентного железа в клетках в воспалительном очаге, что ведет к ингибции перекисного окисления липидов и образования активных форм кислорода, а

его детоксицирующие свойства связаны с особенностью химической структуры и наличием в основной цепи макромолекулы большого количества активных N-оксидных групп, взаимодействующих с различными токсическими веществами.

Совокупность иммуномодулирующих, антиоксидантных и детоксицирующих свойств делает данный препарат одним из наиболее эффективных иммуномодулирующих средств с противовоспалительной активностью. Одиннадцатилетний опыт применения в медицинской практике у взрослых и детей от 6 мес при назначении препарата внутривенно, внутримышечно, сублингвально и интраназально свидетельствует о его высокой эффективности и безопасности при лечении больных с вторичными иммунодефицитными состояниями, аллергическими заболеваниями, аутоиммунными процессами. Применение препарата в комплексной терапии позволяет повысить эффективность действия антибактериальных, противогрибковых и противовирусных лекарственных средств, сократить сроки лечения и понизить количество потребляемых противoinфекционных средств [7, 9, 11].

Было проведено клиническое исследование эндоназального применения препарата у длительно и часто болеющих детей, имеющих хронический воспалительный процесс лимфоглоточного кольца (хронический аденоидит, хронический тонзиллит, гипертрофия небных миндалин). Отмечено улучшение клинического состояния пациентов, уменьшение гипертрофии глоточной миндалины; уменьшение бактериальной колонизации слизистой оболочки верхних дыхательных путей; нормализация показателей местного гуморального иммунитета, активация неспецифических факторов защиты слизистых (лизоцима); снижение частоты ОРИ, уменьшение тяжести их течения, не отмечено общих и местных побочных реакций. Есть данные по применению настоящего иммуномодулирующего препарата в качестве монотерапии для профилактики ОРИ [7, 14, 15].

Цель исследования — оценить безопасность, переносимость и эффективность Полиоксидония таблеток 12 мг при сублингвальном применении для лечения хронических гингивитов в активной фазе процесса у детей с хронической соматической патологией в качестве иммуномодулирующего, дезинтоксикационного, антиоксидантного и противовоспалительного средства. Исследование проводилось у детей в возрасте 12–17 лет в клинике Московского научно-исследовательского института педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий. Через 6 мес после проведенного курса лечения все пациенты были повторно обследованы. Дизайн работы — пострегистрационное открытое рандомизированное исследование.

В исследование было включено 60 детей (28 мальчиков и 32 девочки) с катаральным гингивитом и соматической патологией, средний возраст которых составил $14 \pm 1,5$ года. 40 больных (основная группа) получали исследуемый препарат в таблетках по 12 мг и 20 больных (контрольная группа) препарат не получали. Лечение проводилось в течение 25 дней: первые 4 дня — по

1 таблетке под язык 2 раза в день через 1 ч после еды, последующие 3 дня — по 1 таблетке 1 раз в день и далее 9 таблеток по одной через день (всего 240 мг на курс). Все дети получали в стационаре этиотропную терапию (энерготропные и др. препараты, витамины, физиотерапевтические процедуры) и стандартное однотипное питание. Диагнозы по основному заболеванию распределялись следующим образом: 22 ребенка с синдромом Элерса–Данло (соединительно-тканная дисфункция), 19 детей — с эпилепсией, 7 детей — с витамин-D-резистентным рахитом, 4 ребенка — с задержкой психоречевого развития, по 2 ребенка с невритом лицевого нерва, нейрофиброматозом, спондилодистрофией, 6 детей — с детским церебральным параличом, 5 пациентов — с кардиомиопатиями (в том числе с пароксизмальной тахикардией, хроническим кардитом, синдромом удлиненного QT). У всех 60 детей имел место множественный кариес, показатель кариес–пломба–удаление (КПУ) — более 7, отмечались воспаление маргинальной десны, гиперемия и отечность прикрепленного эпителия десны в области десневой бороздки вокруг зуба и в межзубном сосочке. Не отмечалось перехода гингивита в пародонтоз.

В течение 3 дней до начала применения исследуемого препарата и после 10 и 25 дней лечения исследовался состав слюны. Лабораторные методы включали стандартные биохимические, иммунологические исследования крови и мочи, а также биохимическое исследование состава слюны: определялось количество поляр-

ных липидов, метаболитов коллагена, перекисей, активности фосфолипаз А и С, количество лактата, пирувата, активности щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), амилазы (тест-системами HUMAN, Германия), количество лизоцима и иммуноглобулинов А, G (IgA, IgG), секреторного иммуноглобулина А (sIgA) [15, 16].

При изучении состава стимулированной слюны у 60 детей с хроническим гингивитом в возрасте 12–17 лет было выявлено, что средняя скорость слюноотечения после стимуляции у них составила 4,7 мл за 10 мин (табл. 1). Средний уровень КПУ составил $11,5 \pm 1$. Содержание полярных липидов в слюне детей с гингивитом составило 355 ± 30 ед. (норма 170 ± 10), метаболитов коллагена — 900 ± 40 ед. (при норме до 500), содержание перекисных соединений составило $17,3 \pm 1$ ед. (норма $2 \pm 0,5$), количество лактата — $0,44 \pm 0,02$ ммоль/л, пирувата $0,08 \pm 0,01$ ммоль/л (норма 0,34 и 0,038, соответственно), активность щелочной фосфатазы — $43,0 \pm 2,0$ ммоль/л·мин (при норме 11 ± 1), активность лактатдегидрогеназы составила 380 ± 30 ммоль/л·мин (норма 180–250), активность фосфолипазы А = $5,2 \pm 0,3$ нмоль/л·с, фосфолипазы С = $32,3 \pm 3$ нмоль/л·с (в норме практически 0). Активность амилазы составляла 27 000 ед. (норма — $111\,294 \pm 1000$ ед.), секреторный IgA = $0,064 \pm 0,001$ (норма 0,07–0,12 мг/мл), лизоцим $18,2 \pm 2\%$ (при норме 32,8–50,2%). В отличие от средних показателей состава слюны у детей 7–17 лет, у детей 10–16 лет отмечалось более значительное повышение активности

Таблица. Биохимические и иммунологические показатели в слюне до и после лечения у детей с хроническим гингивитом (основная группа 40 человек)

Показатели	Норма	До лечения	10-й день после лечения
Количество слюны, мл/10 ¹	3–4	$4,0 \pm 0,2$	$5,0 \pm 0,2$
Показатель кариес–пломба–удаление	$1 \pm 0,1$	12 ± 1	12 ± 1
Липиды, ед.	170 ± 10	533 ± 30^a	220 ± 20^b
Метаболиты коллагена, ед.	530 ± 30	900 ± 40^a	230 ± 22^{ab}
Перекиси, ед.	$2,0 \pm 0,5$	$20,3 \pm 1^a$	$6,0 \pm 0,5^{ab}$
Щелочная фосфатаза, моль/л·мин	$11,5 \pm 0,8$	$43,0 \pm 2^a$	$27,0 \pm 2^{ab}$
Лактатдегидрогеназа, ммоль/л·мин	180–250	380 ± 30^a	330 ± 30^a
Амилаза, ед.	$111\,294 \pm 1000$	$27\,248 \pm 200^a$	$38\,000 \pm 250^{ab}$
Лактат, ммоль/л	$0,34 \pm 0,01$	$0,44 \pm 0,02^a$	$0,31 \pm 0,02^b$
Пируват, ммоль/л	$0,038 \pm 0,005$	$0,08 \pm 0,001^a$	$0,045 \pm 0,001^b$
Отношение лактат/пируват	$9,81 \pm 1,0$	$5,3 \pm 0,5^a$	$8 \pm 0,5^b$
Фосфолипаза А, нмоль/л·с	0	$5,2 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,1$
Фосфолипаза С, нмоль/л·с	$2,2 \pm 2,0$	32 ± 3^a	$5,0 \pm 0,3^b$
Лизоцим, %	32,8–50,2	$18,2 \pm 1^a$	$25,2 \pm 2^{ab}$
IgG, г/л	0–0,05	$0,016 \pm 0,001$	$0,016 \pm 0,001$
IgA, г/л	0,07–0,12	$0,0581 \pm 0,001$	$0,058 \pm 0,002$
sIgA, г/л	0,12–0,23	$0,064 \pm 0,001^a$	$0,09 \pm 0,001^{ab}$

Примечание:

а — $p < 0,5$ по сравнению с нормой;

б — $p < 0,5$ по сравнению с контрольной группой.

всех изучаемых ферментов, особенно лактатдегидрогеназы, фосфолипаз А и С. Кроме того, увеличилось относительное количество пирувата по отношению к лактату (лактат/пируват составил 5–7 ед. при гингивите по сравнению с $9,8 \pm 1$ в норме) в общей популяции больных детей с множественным кариесом на фоне хронической соматической патологии (табл. 1).

Результаты исследования показали, что у обследованных детей с хроническим рецидивирующим гингивитом и множественным кариесом в слюне была резко повышена концентрация кариесогенных продуктов, образующихся при усилении анаэробного гликолиза — лактата и пирувата, а также увеличено содержание провоспалительных и мембранодеструктивных метаболитов перекисного окисления — липидов, перекисей, фосфолипазы С. С другой стороны, в слюне отмечено резкое снижение специфических (slgA) и неспецифических (лизоцим, амилаза) факторов защиты. Выявленные нарушения, несомненно, играют важную роль в развитии и хронизации кариесогенного (зубы) и воспалительного (десна) процессов в полости рта. В результате лечения гингивита отмечена ликвидация всех его клинических проявлений у 34 детей, а у 6 к 10-му дню лечения отмечались лишь остаточные проявления гингивита в виде умеренной отечности и легкой гиперемии в области отдельных зубов. У этих 6 детей отмечалось самое низкое содержание в слюне лизоцима, не нормализо-

вавшееся к десятому дню после начала лечения. Кроме того, гингивит у них сочетался с хроническим тонзиллитом, проявления которого в значительной степени уменьшились в результате лечения. К 25-му дню лечения ни у одного ребенка не обнаруживалось признаков гингивита. Начиная с 10-го дня лечения, у всех детей прекратилась кровоточивость десен при чистке зубов, исчезли отечность и гиперемия межзубных сосочков.

При анализе результатов исследования слюны на фоне лечения установлено снижение практически до нормы показателей перекисного окисления липидов (табл. 1). Значительно снизилось количество метаболитов коллагена, характеризующих активность воспалительного процесса. Снизилась активность щелочной фосфатазы и фосфолипаз А и С; менее заметно уменьшилась активность лактатдегидрогеназы. Указанные изменения сочетались с достоверным снижением до нормы количества лактата и пирувата, а также с увеличением на 20–40% количества лизоцима и секреторного IgA в слюне. За время наблюдения за детьми основной группы не отмечено значительных изменений в биохимических показателях крови, за исключением нормализации активности щелочной фосфатазы у детей с синдромом Элерса–Данло и витамин-D-резистентным рахитом. Однако, этот положительный эффект, вероятно, обусловлен лечением основного заболевания (витамин D, минеральные добавки, энерготропные

ПОЛИОКСИДОНИЙ® НАДЕЖНЫЙ ПОМОЩНИК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВАШИХ МАЛЕНЬКИХ ПАЦИЕНТОВ

ВОХДИТ В СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ, ВИРУСНОЙ, ГРИБКОВОЙ ЭТИОЛОГИИ



ЭФФЕКТИВЕН

Препарат комплексного действия: иммуномодулятор, детоксикант, антиоксидант
Активирует ВСЕ защитные силы организма
В 4 раза сокращает риск заболевания ОРВИ и гриппом



БЕЗОПАСЕН

Применяется у детей с 6-ти месяцев
Побочных эффектов не выявлено
В клинической практике с 1996 года
Сочетается с любыми лекарственными средствами



УДОБНЫЕ ФОРМЫ ВЫПУСКА

Суппозитории
Таблетки
Инъекции

**МЫ БОЛЬШЕ
НЕ БОЛЕЕМ!
ВЫ ТОЖЕ МОЖЕТЕ!**

Включен* в Перечень
ЖНВЛС
(жизненно-необходимых и важнейших
лекарственных средств)



*Распоряжение Правительства РФ от 29 марта 2007 г. N 376-р

Горячая Линия (495) 984-2755

НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ

средства, физиотерапия). У пациентов основной группы несколько улучшилось кислотно-основное состояние крови. Остальные биохимические показатели крови не отличались от нормы и от показателей до начала лечения. Не отмечено патологических изменений показателей общего анализа крови до начала и в конце лечения: не наблюдалось признаков анемии, повышения СОЭ, изменений лейкоцитарной формулы. При наблюдении за детьми основной группы в течение 6 мес ни в одном случае не отмечено рецидива гингивита.

У детей из контрольной группы за время наблюдения (в течение месяца) явления катарального гингивита не ликвидировались. Показатели анаэробного гликолиза в слюне, а также показатели перекисного окисления липидов, лизоцима, секреторного IgA не имели тенденции к улучшению, несмотря на медикаментозное (энерготропные препараты, витамины) и физиотерапевтическое лечение основного заболевания, аналогичное лечению детей основной группы. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости применения локальных средств лечения и профилактики кариеса и хронического гингивита у детей с изучаемой патологией.

Хронически-рецидивирующее течение гингивита, сочетающегося с множественным кариесом у детей с врожденной и наследственной соматической патологией, характеризуется повышением в слюне продуктов нарушения окислительно-восстановительных процессов (лактата, пирувата), повышающих риск кариеса зубов, усилением перекисного окисления и активацией фос-

фолипаз, оказывающих провоспалительное действие, и сопровождается снижением факторов специфического и неспецифического иммунитета (sIgA, лизоцим, амилаза).

В результате 25-дневного прерывистого курса лечения гингивита сублингвальными таблетками Полиоксидония 12 мг ликвидированы клинические проявления гингивита без рецидива его в течение 6 мес наблюдения. Отмечено выраженное мембраностабилизирующее, противовоспалительное, а также антиоксидантное действие препарата на перекисные процессы в полости рта. Нормализовалось содержание показателей анаэробного гликолиза (лактат, пируват). Улучшились, но не пришли к норме показатели специфического и неспецифического иммунитета, что определяет необходимость дальнейшего диспансерного наблюдения стоматолога за этими детьми.

Полученные данные свидетельствуют также о том, что у детей с хроническим гингивитом и множественным кариесом при врожденных и наследственных соматических заболеваниях необходимо периодически проводить местную иммуномодулирующую терапию в дополнение к комплексной медикаментозной терапии основного заболевания для предупреждения тяжелого поражения пародонта во взрослом состоянии. Такая необходимость подтверждается тем, что у детей контрольной группы за месяц пребывания в стационаре и лечения основного заболевания проявления гингивита оставались без улучшения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яцкевич Е.Е., Мамедов А.А., Юрьева Э.А. и др. Множественный кариес и системная гипоплазия эмали при наследственных и врожденных соматических болезнях у детей. — Деп в ВИНТИ. — 2004. — № 1918–В2004. — С. 16.
2. Яцкевич Е.Е., Мамедов А.А., Юрьева Э.А. и др. Гингивит как проявление системной патологии у детей. — Деп в ВИНТИ. — 2005. — № 452–В2005.
3. Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Семячкина С.В., Сухоруков В.С. Медикаментозная коррекция нарушений клеточной биоэнергетики у больных с моногенными заболеваниями соединительной ткани // Педиатрическая фармакология. — 2003. — Т. 1, № 1. — С. 41–44.
4. Артюшевич А.С., Трофимова Е.К., Латышева С.В. Клиническая периодонтология. — Минск: «Урожай», 2002. — С. 304.
5. Леус П.А., Лобко С.С. Эффективность профессиональной гигиены полости рта в профилактике болезней пародонта // Клинич. стомат. — 1997. — № 3. — С. 70–72.
6. Wiebe C.B., Putnins E.E. The periodontal disease classification system of the American academy of periodontology — an update // J. Canad. Dental Association. — 2000. — V. 66, № 11. — P. 594–597.
7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения // Иммунология. — 2000. — № 5. — С. 4–8.
8. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Иванова А.С. и др. Производное поли-1,4-этиленпиперзина, обладающее иммуномодулирующей, противовирусной и антибактериальной активностью // Пат. РФ № 2073031. — 1997.
9. Манько В.М., Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммуномодуляция: история, тенденция развития, современное состояние и перспективы // Иммунология. — 2002. — № 3. — С. 132–138.
10. Петров Р.В., Кабанов В.А., Некрасов А.В., Атаулханов Р.И. Конъюгированные полимер-субъединичные иммуногены и вакцины // Иммунология. — 2002. — № 3. — С. 132–138.
11. Пинегин Б.В., Царева И.Н. Современные представления о механизме действия иммуномодулятора полиоксидония. — М. ГНЦ институт иммунологии МЗ РФ, 2004. — С. 69.
12. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.М. Экологическая иммунология. — М.: Изд. ВНИПО, 1995. — С. 196.
13. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения // Клинич. мед. — 1997. — Т. 74, № 8. — С. 7–12.
14. Романова А.В., Латышева Т.В. Применение полиоксидония в комплексной терапии больных с тяжелой формой бронхиальной астмы // Иммунология. — 2002. — № 6. — С. 372–376.
15. Михайленко А.А., Самошин О.А., Макаренко О.С. Таблетированная форма полиоксидония в профилактике заболеваемости ОРВИ и гриппом у школьников. — Сб. ГНЦ институт иммунологии, 2004. — С. 3–9.
16. Юрьева Э.А., Длин В.В. Диагностический справочник нефролога. — М.: «Оверлей», 2002. — С. 96.
17. Аршинова С.С., Мухаметзянова Т.Ж., Юрьева Э.А., Яцкевич Е.Е. Методы исследования отдельных факторов противовоспалительной защиты слюны. — Деп. в ВИНТИ № 876–В2005. — С. 3.