

Применение иммуностимулирующего препарата Гликопин® в качестве протектора осложнений при лечении собак с новообразованиями молочных желез

The use of immunostimulant induces Glikopin® (GMDP®) as protector of complications in the treatment of neoplasms of mammary glands in dogs



Ю.И. Филиппов

г. Москва

РЕЗЮМЕ / SUMMARY

Одними из основных проблем ветеринарной онкологии являются контроль раневого процесса и предупреждение осложнений химиотерапии в раннем послеоперационном периоде. На сегодняшний день новообразования молочных желез – самые распространенные у животных, а осложнения при комплексном лечении встречаются в 27–46% случаев. К наиболее частым осложнениям относятся рецидивы новообразований, реакции на применение химиотерапевтических средств, а так же осложнения заживления послеоперационной раны, связанное с иммунодепрессией и как следствие развитием грибковой и гноеродной микрофлоры в ране.

Исследования, выполненные на базе ФГБОУ ВО МГАВ-МиБ-МВА имени К.И. Скрябина на клинически больных собаках выявили преимущества применения иммуностимулирующего препарата Гликопин® в качестве протектора осложнений в раннем послеоперационном периоде в комплексной терапии новообразований молочных желез. Для оценки результатов исследований применяли клинические, гематологические, сонографические, рентгенографические методы исследований. У всех животных операция проходила без осложнений.

Установлено отсутствие рецидивов и метастазирования у собак на 21 сутки после операции по поводу мастэктоми при новообразованиях молочной железы, что свидетельствует о целесообразности применения препарата Гликопин® в комплексном лечении опухолей молочных желез у собак. Изучение эффективности препарата Гликопин®

при сочетанном лечении новообразованиями молочных желез доказало эффективность его использования при химиотерапии доксирубицином, что подтверждается результатами исследований крови: на 21 день после лечения регистрировали нормализацию гематологических, в том числе биохимических показателей крови у всех больных животных. На основании результатов исследований можно сделать вывод, что применение препарата Гликопин® в комплексной терапии новообразований молочных желез корректирует негативное воздействие на организм животных новообразований и компенсирует последствия применения химиотерапии, что позволяет рекомендовать его применение в практической ветеринарной онкологии.

Ключевые слова: иммуномодулятор, иммуностимулирующий препарат, иммунитет, новообразования молочных желез, собака, ГМДП®

One of the main problems of veterinary oncology are the control of wound healing and prevention of complications of chemotherapy in the early postoperative period. To date, tumors of the mammary glands – the most common in animals, and complications in the complex treatment found in 27–46% of cases. The most common complications include recurrence of tumors, reactions to the use of chemotherapeutic agents and complications of postoperative wound healing associated with immunosuppression and as a consequence the development of fungal and pyogenic microflora in the wound.

Research carried out on the basis of Moscow state veterinary Academy-MVA named after K. I. Scriabin in clinically sick dogs showed the advantages of using immunostimulant induces Glikopin® as protector of complications in the early postoperative period in the complex therapy of tumors of the mammary glands. To assess the results of the research were used clinical, genologic, sonographic, x-ray methods of research. In all animals the operation took place without complications. The absence of recurrence and metastasis in dogs at 21 day after surgery for a mastectomy, indicating the feasibility of use of the drug induces Glikopin® in complex treatment of mammary gland tumors in dogs. A study of the effectiveness of the drug induces Glikopin® in the combined treatment of the breast tumor proves the effectiveness of its use in chemotherapy, as evidenced by the results of blood tests: at 20 days after treatment was

Информация об авторах / Information about the authors

Ю.И. Филиппов, профессор, Москва, 109472, ул. Ак. Скрябина, 23 ФГБОУ ВО "Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии- МВА имени К.И. Скрябина"

С.В. Позябин, доктор ветеринарных наук, профессор, Москва, 109472, ул. Ак. Скрябина, 23 ФГБОУ ВО "Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии- МВА имени К.И. Скрябина"

Т.М. Андропова, кандидат химических наук, президент ЗАО "Пептек", Москва, peptek@peptek.ru

Filippov U.I. 109472, Russia, Moscow, Skriabina str., 23, vet-surgery@mail.ru

Pozyabin S.V. 109472, Russia, Moscow, Skriabina str., 23, vet-surgery1@mail.ru

Andronova T.M., 117997, Russia, Moscow, Mikchlucho-Maklaya str., 16/10, peptek@peptek.ru

recorded normalization of hematological, including biochemical parameters of blood of all infected animals. On the basis of research results it can be concluded that the use of the drug induces Glikopin® in complex therapy of tumors of the breast corrects a negative impact on the animal organism of tumors and compensate effects of chemotherapy, which allows to recommend its practical application in veterinary oncology.

Key words: immunomodulator, immune drug, immunity, tumors of the mammary glands, dog, GMDP®

Актуальность исследований

Новообразования молочных желез (МЖ) у собак являются актуальной проблемой современной ветеринарной медицины. Опухоли молочной железы наблюдаются у 12–18% собак и возникают преимущественно в 8–9 летнем возрасте [1,2,3]. При этом в 70% случаев регистрируются злокачественные новообразования. У кастрированных до первой течки сук молочная железа очень редко поражается новообразованиями [4,5]. Морфологическое различие опухолей молочных желез собак определяется тем, что в их гистогенезе ведущую роль играет пролиферация как эпителиальных клеток, располагающихся между железистым эпителием так и базальной мембраны [6]. У собак по частоте метастазирования на первом месте стоят легкие (80%), затем печень (33%), селезенка, почки и надпочечники (6–7%) и, редко, кости (3%) [5,6].

Общепринятой считается классификация TNM – классификация опухолей домашних животных, L.N.Owen, 1980, построенная на учете первичности процесса, поражения лимфатических узлов, наличия метастазов. Систематика основана на буквенно-цифровом обозначении, при которых Т – первичная опухоль, N – лимфатические узлы, M – метастазы [7].

В настоящее время предлагаются как правило комплексное лечение – сочетание хирургического лечения, химиотерапии с различными хирургическими и физическими методами, однако в ветеринарной медицине методы физического (лучевого) воздействия на новообразования не нашли широкого применения [6].

Химиотерапия опухолей широко внедряется в клиническую практику и включает применение гормональных препаратов, алкилирующих агентов, антиметаболитов, антибиотиков, веществ растительного происхождения и некоторых других [3,8]. Вместе с тем противоопухолевые препараты даже в оптимальных лечебных дозах приводят к снижению функциональной активности клеточных элементов системы крови, что характеризуется угнетением иммунной системы организма и сказывается на развитии послеоперационных осложнений: нарушение заживления швов, развития реакций на применение химиотерапевтических препаратов [3,6,8].

Таким образом, успехи комплексного лечения новообразований молочных желез во многом зависят от возможности коррекции нарушений иммунной системы организма, что позволяет обеспечить контроль раневого процесса, сократить количество послеоперационных осложнений и определить адекватность воздействия химиотерапии и скорейшую реабилитацию больных животных.

Актуальным для изучения в этой связи является применение иммунотропного препарата Гликопин®. Действующее вещество препарата Гликопин® – Глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) – синтетический аналог мурамилдипептида, являющегося структурным компонентом клеточной стенки бактерий. Гликопин® усиливает микробицидную функцию; цитотоксичность по отношению к вирус-инфицированным клеткам; синтез гамма интерферона, интерлейкина-1, фактора некроза опухолей, колониестимулирующих факторов и других цитокинов. Стимуляция препаратом Гликопин® ведет к усилению микробицидной функции нейтрофилов и моноцитов – макрофагов, усилению цитотоксической активности макрофагов, усилению антителообразо-

вания, активации лейкопоэза. Таким образом, ГМДП каскадно активирует все звенья иммунной системы, что в итоге приводит к усилению противоинфекционного (антибактериального, противовирусного, противогрибкового) и противоопухолевого иммунитета. В результате такого действия препарата имеются возможности введения его в практику клинической онкологии [9,10].

Цель исследования

– изучить влияние препарата Гликопин® на значимые показатели гематологического и иммунного статуса у собак, больных новообразованиями молочных желез и перенесших частичную или тотальную мастэктомию, а так же на осложнения грибковой, бактериальной и вирусной этиологии.

Материалы и методы исследований

Исследования проводили на 20 клинически больных собаках на кафедре ветеринарной хирургии ФГБОУ ВО МГАВМиБ-МВА имени К.И. Скрябина в 2015 г.

Средний возраст собак составлял $8 \pm 2,4$ лет, в том числе больных карциномами $9 \pm 1,7$ лет, саркомами $6 \pm 2,6$ лет. В породном отношении в исследовании были беспородные собаки, таксы, ретриверы, на долю которых приходится 60% животных в исследовании. У всех животных нами не было выявлено кахексии, проведенные рентгенографические и сонографические исследования не выявили отдаленных метастазов в органах-мишенях новообразований МЖ: легких, печени, селезенке и костной ткани.

Всех животных разделили на две группы по 10 голов в каждой. Критерием отбора во вторую группу служило наличие реактивности региональных лимфатических узлов (воспаление или увеличение в размере) без учета дополнительных показателей (масса тела, порода, возраст и т.д.).

В первой группе животным применяли схему лечения с выполнением хирургической операции по частичной мастэктомии с применением препарата Гликопин® в дозировке 0,3–0,5 мг/кг, в виде таблеток по 1 мг, перорально в течение 10 дней, курс начинали за 3 суток до операции.

Во второй группе животным применяли схему лечения с выполнением тотальной мастэктомии с удалением регионарных лимфатических узлов, применением химиотерапии (доксорубицин в разовой дозе 30 мг/м² 2 цикла, интервал 21 день) и препарата Гликопин® в дозировке дозе 0,3–0,5 мг/кг, в виде таблеток по 1 мг, перорально в течение 10 дней, курс начинали за 3 суток до операции.

Для оценки результатов исследований применяли клинические, гематологические, сонографические, рентгенографические методы исследований. У всех животных операция проходила без осложнений.

Результаты исследований

Морфологически новообразования МЖ у собак были следующим: в 45 % случаев они были представлены аденокарциномой а, в 15% – фибросаркомой. Остальные животные имели единично встречающиеся новообразования (папиллярный рак, саркома, внутритротоковый папилломатоз). Общая статистика подтверждает литературные данные [5,6].

У всех животных восстановление аппетита наблюдали к концу вторых суток после операции. У животных отмечали тенденцию к постепенному наращиванию двигательной активности, позывами к прогулкам, нормализации пищеварения и дефекации к 3 суткам после операции.

Наиболее значимым показателем результатов операции в среднесрочной перспективе является установление особенностей течения раневого процесса. Контроль состояния раны проводили по общепринятым методикам. Определяли характер экссудации, количество дней и обильность отделяемого из раны, состоятельность шва и срок эпидермизации раны. Нами не установлено осложнений заживления ран, связанных с бактериальной, грибковой

**Таблица 1. Динамика показателей венозной крови у животных после мастэктомии (n≤0.05).
Dynamics analysis venous blood animals from the first group (n≤0.05).**

| Показатель | Ед. изм. | Норма | До операции | 14-е сутки после операц. | 21-е сутки после операц. |
|--|-----------------------|--------------|-------------|--------------------------|--------------------------|
| Гематокрит Hematocrit (Hct,PCV) | % | 29,0 - 48,0 | 31,8±6,4 | 33,9±2,9 | 42,7±3,6 |
| Гемоглобин Hemoglobin (Hb) | г/л | 90 - 150 | 128±13 | 120±14 | 127±11 |
| Эритроциты Red blood cells (RBC) | х 10 ¹² /л | 5,60 - 10,00 | 8,6±2,6 | 8,1±2,3 | 9,3± 2,7 |
| Лейкоциты Leukocytes (WBC) | х 10 ⁹ /л | 12,5 - 18,5 | 9,7±3,6 | 11,6±2,1 | 12,8±5,4 |
| Палочкоядерные нейтрофилы Bandedneutrophils | % | 0 - 3 | 3±0,5 | 3±0,5 | 2±1 |
| Сегментоядерные нейтрофилы Segmented neutrophils | % | 35 - 75 | 80±9 | 78±6 | 68±8 |
| Эозинофилы Eosinophils (EOS) | % | 0 - 6 | 4±2 | 2±1 | 2±1 |
| Моноциты Monocytes (MONO) | % | 1 - 4 | 2±1 | 2±1 | 2±1 |
| Базофилы Basophils (BAS) | % | 0 - 1 | 0 | 0 | 0 |
| Лимфоциты Lymphocytes (LYM) | % | 25 - 55 | 18±1,8 | 23±2,4 | 28±2,6 |
| Тромбоциты Platelets (PLT) | х 10 ⁹ /л | 160 - 430 | 255±64 | 280±36 | 264±43 |
| Билирубин общий Bilirubintotal | мкмоль/л | 2,0 - 10,0 | 5,4±0,7 | 4,7±0,9 | 3,7±1,6 |
| Билирубин прямой Bilirubindirect | мкмоль/л | 0,0 - 5,5 | 1,5±0,4 | 1,6±0,3 | 1,4±0,6 |
| Мочевина Urea | ммоль/л | 5,4 - 12,1 | 8,7±2,3 | 6,1±0,9 | 7,2±1,7 |
| Креатинин Creatinine | мкмоль/л | 70 - 165 | 112±32 | 106±18 | 124±13 |
| Щелочная фосфатаза Alkaline phosphatase | Ед/л | до 160 | 146±17 | 134±26 | 141±21 |
| Глюкоза Glucose | ммоль/л | 3,3 - 6,8 | 5,7±0,2 | 5,5±0,3 | 5,4±0,4 |

или вирусной этиологии, несмотря на то, что по литературным данным такие осложнения встречаются в 12–18% [2, 3, 6]. Это доказывает эффективность препарата Гликопин® в качестве протектора послеоперационных осложнений у собак и позволяет уменьшить количество послеоперационных осложнений, в том числе избежать гнойных, грибковых и вирусных осложнений, сократить длительность местного воспаления.

В среднесрочном послеоперационном периоде (до 21 суток) нами не выявлены рецидивы новообразований, в том числе и у животных после удаления регионарных лимфоузлов. Клинический осмотр на 21 день после операции не выявил признаков метастазирования: все доступные для осмотра лимфоузлы остались без изменений. Рентгенографическое исследование органов грудной клетки и ретроспективные сонографические исследования на 21-е сутки после операции не выявили метастазирования в легкие, паренхиматозные органы и брыжеечные лимфатические узлы.

По результатам гематологических исследований у первой группы животных (таб. 1), нами установлено, что у собак первой группы в начале лечения наблюдалась лейкоцитопения (9,7±3,6х10⁹/л), которая корректировалась к 21 суткам лечения до физиологической нормы с количеством лейкоцитов 12,8±5,4 х10⁹/л. Лимфопения, характеризовав-

шаяся количеством лимфоцитов 18±1,8% в начале заболевания, на фоне применения препарата Гликопин® к 21 дню лечения соответствовала норме, а относительное количество лимфоцитов составляло 28±2,6%. Остальные биохимические и морфологические показатели крови не выходили за границы физиологических показателей, поскольку локализация и объем новообразований молочной железы не потенцировал системных эффектов органов лимфатической, пищеварительной, выделительной и кроветворных систем.

На основании результатов исследований животных группы 1 можно сделать заключение, что применение препарата Гликопин® корректирует функции лимфопоэза, что выражается в нормализации гематологических показателей, а так же снижает послеоперационные осложнения.

У собак второй группы с множественными новообразованиями молочных желез в предоперационном периоде нами регистрировались более ярко выраженные по сравнению с первой группой изменения, характерные для иммунодепрессии. В предоперационном периоде регистрировали лейкоцитопению (6,2±2,4х10⁹/л), через 14 суток после операции на фоне применения препарата Гликопин® данный показатель корректировался до 8,4±1,6х10⁹/л, а к 21 суткам лечения количество лейкоцитов составляло (14,8±3,1х10⁹ / л).. Лейкоцитарная формула, характеризовалась лейкопе-

**Таблица 2. Динамика показателей венозной крови у животных второй группы (n≤0.05).
Dynamics analyses of venous blood the second group of animals (n≤0.05).**

| Показатель | Ед. изм. | Норма | До операции | 14-е сутки после операц. | 21-е сутки после операц. |
|--|-----------------------|--------------|-------------|--------------------------|--------------------------|
| Гематокрит Hematocrit (Hct,PCV) | % | 29,0 - 48,0 | 30,6±3,8 | 32,1±3,5 | 39,7±4,3 |
| Гемоглобин Hemoglobin (Hb) | г/л | 90 - 150 | 107±18 | 116±14 | 135±11 |
| Эритроциты Red blood cells(RBC) | х 10 ¹² /л | 5,60 - 10,00 | 6,6±2,6 | 7,2±1,2 | 8,4± 1,3 |
| Лейкоциты Leukocytes (WBC) | х 10 ⁹ /л | 12,5 - 18,5 | 6,2±2,4 | 8,4±1,6 | 14,8±3,1 |
| Палочкоядерные нейтрофилы Banded neutrophils | % | 0 - 3 | 1±0,5 | 1±0,5 | 3±1 |
| Сегментоядерные нейтрофилы Segmented neutrophils | % | 35 - 75 | 86±6 | 76±4 | 63±5 |
| Эозинофилы Eosinophils (EOS) | % | 0 - 6 | 3±1 | 1±1 | 3±1 |
| Моноциты Monocytes (MONO) | % | 1 - 4 | 2±1 | 1±1 | 2±1 |
| Базофилы Basophils (BAS) | % | 0 - 1 | 0 | 0 | 0 |
| Лимфоциты Lymphocytes (LYM) | % | 25 - 55 | 14±2,3 | 21±1,5 | 31±2,6 |
| Тромбоциты Platelets (PLT) | х 10 ⁹ /л | 160 - 430 | 181±32 | 219±24 | 178±14 |
| Билирубин общий Bilirubintotal | мкмоль/л | 2,0 - 10,0 | 9,4±0,6 | 8,7±0,5 | 5,8±1,3 |
| Билирубин прямой Bilirubindirect | мкмоль/л | 0,0 - 5,5 | 2,1±0,3 | 1,8±0,1 | 1,7±0,4 |
| Мочевина Urea | ммоль/л | 5,4 - 12,1 | 8,2±2,1 | 8,4±0,6 | 7,6±1,3 |
| Креатинин Creatinine | мкмоль/л | 70 - 165 | 134±25 | 118±14 | 138±16 |
| Щелочная фосфатаза Alkaline phosphatase | Ед/л | до 160 | 251±32 | 189±15 | 149±16 |
| Глюкоза Glucose | ммоль/л | 3,3 - 6,8 | 4,9±0,4 | 5,1±0,5 | 5,2±0,4 |

нией с относительным количеством лимфоцитов $14 \pm 2,3\%$ в начале заболевания последующим некоторым улучшением показателей к 14 суткам до $21 \pm 1,5\%$ и нормализации значений на фоне применения препарата Гликопин® к 21 дню лечения до $31 \pm 2,6\%$. Такая динамика показателей объясняется воздействием химиотерапии на организм животного, однако глубокая иммунодепрессия на фоне химиотерапии не происходит, так как по нашему мнению она компенсируется применением препарата Гликопин®.

Одним из важных показателей оценки эффективности применения препарата Гликопин® при химиотерапии являлось установление его гепатопротективных и нефропротективных свойств [11]. По данным литературных источников [2,5,6] основным патогенным воздействием на организм применения химиотерапии является развитие гепатита, почечной недостаточности и нарушения функции красного костного мозга. Изучив динамику количества АЛТ, АСТ, билирубина, щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины и некоторых других показателей мы установили, что значения данных показателей не выходили за пределы физиологической нормы. Это подтверждает отсутствие системных патогенетических эффектов применения доксирубицина при лечении новообразований молочных желез у собак

Заключение

Применение препарата Гликопин® при лечении собак с новообразованиями молочных желез позволяет уменьшить количество послеоперационных осложнений, в том числе избежать гнойных, грибковых и вирусных осложнений. Отсутствие рецидивов, рентгенографически и сонографически подтвержденное отсутствие метастазирования у собак после операции по поводу мастэктомии при новообразованиях молочной железы, свидетельствует о целесообразности применения препарата Гликопин® в комплексном лечении опухолей молочных желез у собак. Изучение эффективности препарата Гликопин®, при сочетанном лечении новообразований молочных желез, доказывает эффективность его использования при химиотерапии доксирубицином, что подтверждается результатами исследований крови: на 21 день после лечения у всех животных регистрировали нормализацию гематологических, в том числе биохимических показателей крови.

Литература

1. Голубева В.А. Рак молочной железы собак. / Голубева В.А., Пономарьков В.И. // Ветеринария № 2, 1988.- С. 23-25.
2. Фомичева, Д. В. Особенности метастазирования рака молочной железы у собак / Д.В. Фомичева, С.В. Тимофеев, Е.М. Трещалина // Российский ветеринарный журнал. - 2007. - №2. - С. 30-33.
3. Уайт, А.С. Онкологические заболеваний мелких домашних животных / А.С. Уайт.-М.:Аквариум ЛТД,2003.- С.66-75.
4. Crow, S.E. Tumors of mammary glands in dogs/ S.E. Crow// Veterinary clinics of North America. - 1985.-Vol. 15.-P. 577-596.
5. Якунина, М.Н. Анализ заболеваемости и клинико-морфологической характеристики рака молочной железы у собак и кошек / М.Н. Якунина, Е.М. Трещалина, А.А. Шимширт //

Ветеринарная медицина.-2010.- №3-4.- С.21-23.

6. Якунина М.Н., Голубева В.А., Гаранин Д.В. Рак молочной железы у собак и кошек. Коллективная монография. - М.: Изд. "Колосс", 2010. - 79 с.
7. Bojrab, M. Current techniques in small animal surgery / M. Bojrab. - N.Y.: Baltimore, 1998.
8. Rodney, L. Page MS, Prognostic Factors for Canine and Feline Mammary / L. Rodney, M. Page // Cancer Atlantic Coast Veterinary Conference 2001, Ten Best Kept Secrets for Treating Cats with Cancer WSAVA 2002 Congress Gregory K. Ogilvie
9. Козлов И.Г., Андропова Т.М. Лекарственные воздействия через рецепторы врожденного иммунитета/ Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН Сборник научных статей.- М., 2005, С. 5-15.
10. Козлов И.Г., Воронина Е.В., Валякина Т.И., Симонова М.А., Гурьянова С.В., Мещерякова Е.А., Андропова Т.М. "Ликопид в иммунотерапии опухолей обзор экспериментальных исследований" // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2011, т. 10, №2, С.32-38.
11. Герунов Т.В. Автореф. дис. ...канд. биол. Наук Казань "Иммунотоксические эффекты синтетических пиретроидов и возможности их фармакокоррекции", 2009 -С. 20.

References

1. V. A. Golubeva Breastcancerindogs. / V. A. Golubev, V. I. Ponomarkov // Veterinary No. 2, 1988, - P. 23-25.
2. Fomicheva, D. V. Peculiarities of metastasis breast cancer in dogs / D. V. Fomichev, S. V. Timofeyev, E. M. Teresalina // Russian veterinary journal. - 2007. - No. 2. - P. 30-33.
3. White, S. A. Oncology diseases in small domestic animals / by A. S. white.-M.: Aquarium LTD,2003.- P. 66-75.
4. Crow, S. E. Breast tumors in dogs/ Crow, S. E.// Veterinary clinics of America music. - 1985.-Vol. 15.-P. 577-596.
5. Yakunina, M. N. Analysis of the incidence and clinicomorphological characteristics of breast cancer in dogs and cats / M. N. Yakunina, E. M. Tremaine, A. A. Shimshirt // Veterinary medicine.-2010.- №3-4.- P. 21-23.
6. Yakunina M. N., Golubev, V. A. Garanin, D. V. Neoplasm of mammary glands in dogs. Collective monograph. - M.: Publishing House. "Colossus", 2010. - P. 79
7. Bojrab, M. Current techniques in small animal surgery / Bojrab M. New York: Baltimore, 1998.
8. Rodney L. page MS, Prognostic factors for canine and feline mammary/Rodney L., M. P.//Cancer's Atlantic coast Veterinary conference 2001, ten secrets for treating cats with cancer cats 2002 Congress Gregory K. Ogilvie
9. Kozlov I. G., Andronova T. M. Drug effects through receptors of innate immunity/ the Institute of Bioorganic chemistry named. M. M. Shemyakin and Y. A. Ovchinnikov Russian Academy of medical Sciences. Collection of scientific articles. M., 2005, P. 5-15.
10. Kozlov I.G., Voronina E.V., Valyakina T.I., Simonova M.A., Guryanova S.V., Meshcheryakova E.A., Andronova T.M. Licopid in immunotherapy of tumors: Review of experimental research (Review of literature) // Haematology/ Oncology and Immunopathology Pediatric, 2011, V. 10, №2, P. 32-38.
11. Gerunov T.V. Author. Dis. ...Cand. biol. Sciences Kazan "Immune toxic effects of synthetic pyrethroids and their possible farmakokorrekcii" 2009,P.20.