

В.Л. Быков и И.В. Леонтьева

ПОВРЕЖДЕНИЕ И РЕПАРАТИВНАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ ЭПИТЕЛИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЦИТОСТАТИКОВ (ТКАНЕВЫЕ, КЛЕТОЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ)

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (зав. — проф. В.Л. Быков), Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

В статье систематизированы и обобщены данные современной литературы и собственных наблюдений авторов о закономерностях повреждения покровного эпителия слизистой оболочки полости рта (СОПР) человека и лабораторных животных под действием цитостатиков (ЦС) и путях его регенерации после прекращения цитостатической химиотерапии (ЦСХТ). Описаны тканевые, клеточные и молекулярные механизмы влияния ЦСХТ на эпителий СОПР. Прямое действие ЦС проявляется истончением эпителиального пласта, нарушениями его архитектоники, угнетением пролиферации эпителиоцитов, активацией их апоптоза и нарушениями дифференцировки (с широким спектром цитологических, цитохимических, ультраструктурных и молекулярно-биологических изменений). В тяжелых случаях эти процессы приводят к потере целостности эпителиального пласта — развитию изъязвлений. Полное его восстановление происходит лишь спустя длительные сроки после прекращения ЦСХТ. Непрямое влияние ЦС на эпителий СОПР связано с внедрением в него микроорганизмов и поступлением продуктов их жизнедеятельности на фоне лейкопении, угнетения иммунитета и снижения секреции слюны.

Ключевые слова: полость рта, покровный эпителий, регенерация, мукозит, цитостатики

Способность слизистой оболочки полости рта (СОПР) к активному обновлению рассматривают как один из основных защитных механизмов, поскольку ее ткани, в особенности эпителий, постоянно подвергаются действию разнообразных повреждающих факторов [5, 6, 63, 84]. Вопросам физиологической и репаративной регенерации СОПР посвящена обширная литература, однако некоторые аспекты этой проблемы остаются недостаточно раскрытыми. В частности, существенный практический и теоретический интерес представляет изучение тканевых, клеточных и молекулярных механизмов повреждения и регенерации СОПР при воздействии цитостатиков (ЦС) — цитостатической химиотерапии (ЦСХТ) которая, по мнению клиницистов, «... ни в одной части тела не вызывает осложнения, проявляющиеся бы столь наглядно и выражено, как в полости рта» [28, с. 11]. Поскольку наиболее отчетливо гистологические изменения, обуславливающие характерные клинические признаки, затрагивают ведущую ткань СОПР — ее покровный эпителий, целью дальнейшего изложения явились анализ и систематизация сведений о гистофизиологии процессов повреждения и репаративной регенерации покровного эпителия полости рта при ЦСХТ.

Мукозит полости рта как осложнение ЦСХТ

ЦСХТ получила широкое распространение (в сочетании с лучевой терапией или без нее) при лечении онкологических, аутоиммунных и гематологических заболеваний, трансплантации органов, при подготовке к пересадке аллогенного костного мозга. Использование умеренных и в особенности высоких доз ЦС, часто (по мнению некоторых авторов, неизбежно) сопровождается развитием особого воспалительного процесса в СОПР, который ранее традиционно назывался язвенным стоматитом, а в конце 1980-х годов получил также новое наименование «мукозит полости рта» [37, 38, 52]. Мукозит клинически проявляется возникновением эритемы, отека, воспаления, атрофии и изъязвлений СОПР, что сочетается с ее болезненностью, кровоточивостью, сухостью во рту, потерей вкусовых ощущений и нарушением питания [1, 2, 12, 37, 38, 52, 59, 71].

Поскольку патогенетически и клинически сходные изменения СОПР развиваются при лучевой терапии и ее сочетании с ЦСХТ, термином «мукозит» обозначают совокупность патологических явлений в СОПР, обусловленных раздельным или комбинированным действием обоих факторов [37, 38, 52, 59]. В настоящем обзоре, однако, внимание сосредоточено на изменениях эпителия СОПР, вызванных введением ЦС. Среди последних наиболее выраженное повреждающее

воздействие на СОПР (стомато-, или мукотоксическое) оказывают алкилирующие агенты, алкалоиды, антиметаболиты и противоопухолевые антибиотики. Конечным результатом действия всех этих препаратов является угнетение клеточной пролиферации, главным образом, в результате повреждения структуры и функции ДНК с развитием апоптоза — запрограммированной клеточной гибели. Другими мишенями ЦС являются ферменты, необходимые для нормальной репликации и репарации ДНК, митотический аппарат клетки [19]. Важным механизмом повреждения клеток при воздействии ЦС является выработка реактивных метаболитов кислорода (РМК), или свободных радикалов, которые запускают цепь процессов, приводящих к окислительному стрессу.

ЦС характеризуются высокой биологической активностью и отсутствием избирательного эффекта, в результате чего они вызывают повреждение различных органов и тканей (побочное действие препаратов) — в первую очередь, содержащих крупные популяции быстро обновляющихся клеток (костный мозг, слизистая оболочка пищеварительного тракта, волосяные фолликулы). Почти все ЦС являются мощными иммунодепрессантами, многие обладают мутагенными, тератогенными и канцерогенными свойствами [19].

Частота и выраженность поражений СОПР зависят от типа ЦС, дозы, схемы и режима его введения, предшествующей терапии, общего состояния организма. Так, частота клинически выраженного мукозита полости рта варьирует, по разным оценкам, от 10–15% при адъювантной химиотерапии до 40% — при первичной химиотерапии и 80–100% — при подготовке к трансплантации костного мозга и стандартной полихимиотерапии [1, 2, 30, 37, 38, 52, 60, 71, 77]. Тяжелые последствия цитотоксического действия препаратов на СОПР могут вынудить клиницистов снизить их дозу и нарушить режим терапии.

ЦС оказывают на ткани СОПР двоякое влияние. Во-первых, они дают *прямой цитотоксический эффект*, который обусловлен непосредственным повреждающим действием этих препаратов. Во-вторых, отмечается *непрямое влияние* ЦС на СОПР, которое связано с внедрением в ее поврежденные ткани микроорганизмов и поступлением продуктов их жизнедеятельности на фоне индуцированных химиотерапией тяжелой лейкопении, угнетения иммунитета и сниженной секреции слюны.

Тканевые, клеточные и молекулярные механизмы прямого цитотоксического действия ЦСХТ на эпителий СОПР

Гистофизиология покровного эпителия СОПР. Наиболее отчетливые и клинически выраженные проявления химиотерапии обнаруживаются в покровном эпителии СОПР, который в разных ее участках представлен двумя разновидностями: многослойным плоским неороговевающим и ороговевающим эпителием. Первый выстилает слизистую часть губы и щеки, вентральную поверхность языка, дно полости рта, альвеолярную слизистую оболочку, мягкое небо и образован тремя слоями — базальным, шиповатым (промежуточным) и поверхностным. Второй покрывает твердое небо, десну и (частично) дорсальную поверхность языка. Он включает базальный, шиповатый, зернистый и роговой слои, в последнем орогование может происходить механизмами орто- и паракератоза [7, 63, 74]. У лабораторных животных (мыши, крысы, хомячки), широко используемых в экспериментальных моделях мукозита [8, 11, 44, 47, 56, 73], эпителий во всех участках СОПР — ороговевающий (в различной степени). Наименее дифференцированные, камбиальные (прогениторные/стволовые) клетки эпителия располагаются преимущественно в его базальном слое [36] и являются главными мишенями цитотоксического действия ЦС [65]. Поскольку эпителий СОПР характеризуется высокой скоростью обновления (для большинства отделов в пределах 10–20 сут [7, 63, 74]), повреждение прогениторных/стволовых клеток нарушает тканевый гомеостаз эпителия и поддержание его стабильных барьерных функций, которые обеспечиваются постоянным делением камбиальных клеток, их дифференцировкой по мере смещения в вышележащие слои и десквамацией с поверхности наружного слоя [5, 6, 63, 74].

Угнетение митотической активности и гибель клеток в ростковом слое, снижение содержания и гибель дифференцирующихся эпителиоцитов при постоянной потере клеток с поверхности эпителия вызывают снижение содержания клеток (атрофию, или гипоплазию) эпителия [37, 38, 65, 66, 70, 71]. Эти изменения происходят, по-видимому, только при повреждении значительного числа камбиальных клеток: показано, например, что обновление эпителия нижней поверхности языка у мышей могут обеспечить около 30% родоначальных клеток, которые синтезируют ДНК и митотически делятся в течение суток, тогда как более 70% этих клеток находятся в фазе G_1 [27].

Изменения эпителия СОПР при ЦСХТ. Общая характеристика эпителиально-

го пласта. Под влиянием ЦС рельеф слизистой оболочки сглаживается, в частности, происходит уменьшение количества и размеров нитевидных сосочков на дорсальной поверхности языка. Эпителиальные гребни становятся менее протяженными и не столь глубоко вдаются в собственную пластинку [56]. Эпителий поверхностного (рогового) слоя подвергается дисконкомплексации, разрыхлению, особенно заметно — на нитевидных сосочках и между ними [8, 11]. Отмечаются признаки усиленного паракератоза эпителия и нарастающей гидропической дегенерации клеток его росткового слоя [73]. На нарушение нормальной дифференцировки эпителия при ЦСХТ указывает обнаружение в биоптатах щеки пациентов спустя 11 сут после завершения введения препарата слабо выраженного ороговения эпителия, нехарактерного для этого участка СОПР в норме [46].

Наиболее характерным морфологическим проявлением одно- или многократного введения ЦС является уменьшение толщины эпителиального пласта — его гипоплазия, или атрофия [25, 26, 35, 43, 45, 48, 56]. Поскольку эпителий в СОПР у детей обладает более высокой пролиферативной активностью, чем у взрослых, и имеет исходно меньшую толщину, этот процесс у них протекает с большей скоростью и может быстрее привести к его полному разрушению с развитием язв [76]. Одним из показателей, используемых для характеристики процесса гипоплазии эпителия СОПР, является плотность расположения его клеток. Повторное введение ЦС животным приводило к резкому снижению этого показателя в эпителии языка, который на 8-е сутки достигал минимальных значений — 5% от соответствующей величины в норме [26].

На некоторых экспериментальных моделях в ранние сроки после введения ЦС выявлены неодинаковые изменения толщины эпителия в зависимости от его топографии. Так, на дорсальной поверхности языка отмечено даже некоторое утолщение эпителия (в области между нитевидными сосочками больше, чем на их верхушке), преимущественно за счет накопления чешуек рогового слоя, структура которого резко изменяется вследствие разрыхления и дисконкомплексации. Это связано, по-видимому, с нарушением нормального процесса десквамации эпителия из-за отсутствия своевременного разрушения десмосом между чешуйками рогового слоя.

Одновременно на вентральной поверхности языка толщина пласта уменьшается на 40%, также несмотря на происходящее утолщение и разрыхление рогового слоя. При этом шиповатый слой эпителия той и другой локализации значимо

истончается, очевидно в результате снижения количества клеток, поступающих из базального слоя. Процесс протекает неравномерно даже в пределах одной топографической зоны — местами толщина эпителиального пласта снижается до 2–3 слоев уплощенных клеток [8, 11]. Аналогичные явления описаны ранее в эпителии пищевода при введении ЦС [10].

Как показывают исследования, проведенные на пациентах, получающих ЦСХТ, гистологические изменения в СОПР развиваются еще до возникновения отчетливо выраженных клинических проявлений повреждения тканей, таких как изъязвление [33, 44–47].

Цитологические, гистохимические и ультраструктурные характеристики эпителиоцитов. Уже в первые дни после введения ЦС происходит повреждение эпителиоцитов, которое проявляется уменьшением их размеров, вакуолизацией и зернистостью цитоплазмы, фрагментацией ядер отдельных клеток. Число поврежденных клеток нарастает до 8–10-х суток [25, 26, 80]. Цитологический анализ эпителия СОПР у пациентов, получающих химиотерапию высокими дозами ЦС, показал, что по мере развития его повреждения в мазках, окрашенных по Папаниколау, вдвое сокращалась доля зрелых клеток, и пропорционально увеличивалось содержание незрелых, что сочеталось с нарастанием доли живых эпителиальных клеток (тест с прижизненной окраской трипановым синим). Эти изменения связывают с усиленной десквамацией наружного эпителиального слоя при ЦСХТ. С нарастанием повреждения эпителия и воспаления в мазках появлялись клетки с аномально оксифильной цитоплазмой, увеличенными ядрами и слабо развитой цитоплазмой или с обоими признаками [85, 86].

Под влиянием ЦСХТ изменяются метаболические характеристики эпителиоцитов. Как показало количественное гистохимическое исследование, на фоне введения ЦС концентрация суммарных белков в цитоплазме клеток шиповатого и рогового слоев эпителия языка уменьшается по сравнению с контролем во всех топографических зонах органа, наиболее значительно (на 30–40%) — на его дорсальной поверхности в области нитевидных сосочков. Одновременно в эпителиоцитах базального и шиповатого слоев на 25–30% снижается активность ключевого фермента цикла Кребса — сукцинатдегидрогеназы (СДГ) [8, 11]. При электронно-микроскопическом исследовании эпителиоцитов уже через 1–3 сут после введения ЦС обнаружены увеличенное содержание и дезорганизация тонофиламентов, вакуолизация

цитоплазмы, вариации ее электронной плотности, явления аутофагии, уменьшение числа органелл, расширение щелей между клетками базального и шиповатого слоев, утрата межклеточных соединений [33, 80].

Молекулярно-биологические характеристики эпителиоцитов. Причиной начального повреждения тканей и клеток ЦС, помимо их непосредственного влияния на ДНК, считают индуцированное ими образование РМК, или свободных радикалов, которые запускают цепь биологических процессов. Повреждаются как дифференцированные клетки, так и камбиальные клетки базального слоя эпителия, а также клетки сосудов и соединительной ткани собственной пластинки СОПР. На ведущую роль РМК в повреждении клеток СОПР указывают сообщения о генерировании РМК после воздействия ЦС [32], а также об ослаблении повреждения тканей при использовании препаратов, которые эффективно блокируют или связывают РМК [20].

ЦСХТ, обуславливая первичное летальное повреждение клеток, индуцирует активацию вторых посредников, таких как керамида и/или транскрипционные факторы, подобные р53 и ядерному транскрипционному фактору κВ (NF-κВ) — универсальному фактору транскрипции, контролирующему активность генов иммунного ответа, клеточного цикла и апоптоза. Этот фактор, по-видимому, является ключевой сигнальной молекулой («главной движущей силой» [44]) в развитии мукозита — его активация усиливает экспрессию до 200 генов, связанных с мукотоксичностью. Иммуногистохимическое исследование экспериментального и клинического материала показало, что уже в самые ранние сроки после введения ЦС в поврежденных, но еще морфологически незначительно измененных эпителиоцитах базального и шиповатого слоев усиливается экспрессия NF-κВ [67]. До начала ЦСХТ эта молекула в эпителиоцитах не обнаруживается, пик ее содержания (в 4 раза превышающий контрольный уровень) наблюдался спустя 2 ч после введения ЦС, совпадая с начальными гистологическими изменениями СОПР [44, 46]. Активация NF-κВ вызывает усиление экспрессии провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухолей (ФНО), ИЛ-1β и ИЛ-6, которые обнаруживаются иммуногистохимически в цитоплазме эпителиоцитов и других клеток СОПР [45, 48, 67]. Поскольку эти факторы участвуют в повреждении тканей, активацию NF-κВ с последующим повышением содержания провоспалительных цитокинов рассматривают как ключевое молекулярное явление в патобиологии мукозита, вызванного различны-

ми ЦС. Действительно, при угнетении экспрессии ФНО и ИЛ-1β выраженность мукозита существенно снижается [72].

В первые 3 сут после введения различных ЦС содержание NF-κВ, ФНО, ИЛ-1β и ИЛ-6 повышается не только в тканях, но и в сыворотке крови (неодинаково при лечении различными препаратами), как правило, уже после развития гистологических изменений СОПР [45]. По-видимому, нарастание содержания этих факторов в сыворотке крови отражает (с некоторой задержкой) их изменения в тканях.

Активация NF-κВ в СОПР при ЦСХТ вызывает не только усиленную выработку провоспалительных цитокинов, но и повышение активности циклооксигеназы-2 (СОХ-2), которая, в свою очередь, усиливает активность металлопротеиназ матрикса (МПМ) — медиаторов повреждения тканей [46]. Иммуногистохимически СОХ-2 в нормальной СОПР не обнаруживается, а после ЦСХТ выявляется в ядрах клеток базального слоя эпителия, иногда в глубоких отделах шиповатого слоя.

Развивающиеся процессы повреждения клеток сосредоточены в базальном слое эпителия и собственной пластинке слизистой оболочки, поэтому внешне они практически ничем (кроме, возможно, эритемы и отека) не проявляются, и СОПР клинически имеет нормальный вид.

Пролиферация эпителиоцитов. Хотя угнетение клеточного деления вследствие повреждения ДНК и митотического аппарата традиционно описывается в многочисленных обзорах и монографиях, как ведущий патогенетический механизм развития мукозита полости рта, в действительности изучению клеточной пролиферации (путем подсчета фигур митоза, с использованием автордиографии или иммуногистохимических молекулярных маркеров) посвящены единичные работы. В эпителии СОПР при ЦСХТ выявляются атипичные фигуры митоза, на 2-е сутки появляются аномальные ядра, их число достигает максимума на 6-е сутки; отдельные клетки увеличены в размерах. Двухъядерные и многоъядерные клетки составляют 10 и 6% от общего числа эпителиоцитов соответственно [25, 26].

Скорость угнетения пролиферации эпителия СОПР коррелирует с токсическим эффектом ЦСХТ. На экспериментальной модели показано, что под влиянием ЦС происходит снижение на 80% пролиферативной активности клеток — количества эпителиоцитов, содержащих бромдезоксифторидин (BrdU) — в защитном мешке хомячков [50]. На другой экспериментальной модели при введении ЦС отмечено угнетение митоти-

ческой активности эпителиоцитов во всех топографических зонах языка у мышей, максимально выраженное (снижение на 67%) на его вентральной поверхности. На этой же поверхности выявлено максимальное (на 59% по сравнению с контролем) снижение относительного содержания BrdU-положительных клеток в базальном слое эпителия [11].

Апоптоз эпителиоцитов. Апоптоз клеток покровного эпителия закономерно обнаруживается в разные сроки после воздействия ЦС. На экспериментальной модели показано, что уже через 4 ч после введения высоких доз ЦС, когда морфологические изменения в покровном эпителии СОПР еще отсутствуют, в его ростковом слое обнаруживаются многочисленные клетки, дающие положительную TUNEL-реакцию (демонстрирующую разрывы ДНК на необратимой стадии апоптоза) [14]. Гистологически и ультраструктурно в ранние сроки после введения ЦС в эпителии щеки пациентов, получающих химиотерапию, отмечено появление клеток с высокой электронной плотностью цитоплазмы, а также клеток с морфологическими признаками апоптоза в базальном слое. Иммуноцитохимическое исследование выявило увеличение числа TUNEL-положительных клеток в течение первых 3 сут после химиотерапии (когда уровень апоптоза в 400 раз превысил нормальный) и его снижение к 6-м суткам, однако возвращения к нормальным величинам не происходило [33]. Между тем, при электронно-микроскопическом исследовании отмечено, что в поврежденных эпителиоцитах хроматин концентрируется в центральной части ядра [80] — это отличает наблюдаемую картину от таковой при классическом апоптозе.

Нарушение целостности эпителиального пласта — развитие изъязвлений. Введение ЦС в клинических условиях и при экспериментальном моделировании мукозита не всегда приводит к полному разрушению эпителия с образованием язв, которые обычно формируются лишь при повторном введении высоких доз препаратов, оказывающих отчетливо выраженное цитотоксическое действие [26, 39]. В этом случае в результате массивной гибели герминативных/стволовых клеток и подавления деятельности остающихся в шиповатом слое образуется меньшее количество дифференцирующихся клеток. Последние также усиленно погибают и в условиях постоянного слушивания клеток (роговых чешуек) поверхностного слоя неспособны поддерживать целостность эпителиального пласта СОПР. Таким образом, вследствие повреждения базального слоя эпителия нарушается его способность восполнять

убыль клеток поверхностного слоя в результате десквамации [64]. Динамика процесса образования язв на СОПР прослежена на экспериментальных моделях и клиническом материале [15, 25, 26, 35, 43, 65, 73, 81]. Суммируя эти наблюдения, можно отметить, что участки изъязвления появляются спустя некоторый латентный период, длительность которого может варьировать в клинических условиях и экспериментальных моделях (5,5–9,5 сут). Нарастающее повреждение и разрушение клеток продолжается, как правило, не менее 1 нед, сменяя первоначально возникшие эритему и отек. В результате описанных процессов появляются участки эпителия с разрежением (низкой плотностью расположения) клеток, в которых дальнейшее их разрушение приводит к образованию сливающихся друг с другом язв — очагов, лишенных эпителия, с обнаженной собственной пластинкой. На поверхности таких участков располагаются беловато-желтоватые псевдомембранозные некротические наложения, которые содержат смесь кератина, клеточного детрита и фибрина. Их основу образует плазма крови, выделяющаяся путем экстравазации из поврежденных капилляров. Под этими наложениями поверхность СОПР лишена эпителия и легко кровоточит. Механическое растяжение ткани приводит к локальным разрывам СОПР. В ряде случаев на фоне продолжающейся ЦСХТ число возникающих язв и их глубина нарастают, происходит их слияние с образованием крупных поражений.

Разрушению эпителиального пласта при введении высоких доз ЦС может способствовать отделение эпителия от собственной пластинки слизистой оболочки по линии базальной мембраны [79]. Изучение этого процесса показало, что он связан с деструкцией базальной мембраны вследствие активации ферментов в собственной пластинке. Механизм описанного явления определяется повышением активности пламина и активатора пламиногена урокиназного типа, которые индуцируют ряд гидролитических ферментов, включая МПМ-2 и МПМ-9. При этом активность их тканевых ингибиторов (ТИМП) ТИМП-1 и ТИМП-2 снижена. В результате происходит нарастание активности МПМ-2 в собственной пластинке. Непосредственно под базальной мембраной при мукозите отмечается высокая активность МПМ-9, которая отсутствует в контроле. В результате иммуногистохимическое выявление главных компонентов базальной мембраны — ламинина и коллагена IV типа — обнаруживает участки массивного разрушения мембраны. Следствием этого является очаговое отделение

эпителия от собственной пластинки слизистой оболочки, порой на значительном протяжении [50]. Поверх некротизированного эпителия располагаются колонии микроорганизмов, которые проникают в участки собственной пластинки, лишенные эпителиального покрова [73].

Репаративная регенерация поврежденного эпителия. Полное восстановление эпителиального пласта происходит лишь после прекращения ЦСХТ; вместе с тем, процессы регенерации могут медленно осуществляться и на фоне введения низких доз ЦС, при этом их скорость определяется степенью угнетения пролиферативной активности эпителия и влиянием ряда клеточных и неклеточных факторов его микроокружения. Наиболее ярким проявлением репаративной регенерации служит восстановление целостности эпителия (реэпителизация) участков изъязвления. Фаза реэпителизации (заживления), как правило, продолжается у человека 12–16 сут и зависит от многих факторов: скорости пролиферации эпителия, восстановления гемопозеза, нормализации слюноотделения, микробной флоры, отсутствия факторов, мешающих заживлению тканевого дефекта (например, инфекции и раздражения) [66].

Несмотря на то, что особенности заживления изъязвлений при мукозите полости рта описаны в обширной клинической литературе, восстановительные процессы в эпителии на тканевом, клеточном и молекулярном уровне исследованы лишь фрагментарно. При этом клеточная кинетика репаративной регенерации значительно более подробно изучена на моделях мукозита, вызванного облучением: показано, что угнетение пролиферативной активности, приводящее к атрофии эпителия, быстро сменяется ее активацией [25, 27, 61].

Вслед за отменой ЦС возобновляются пролиферация и дифференцировка эпителия, что проявляется быстрым нарастанием его толщины и плотности расположения клеток в пласте [26]. По данным гистологического и иммуноцитохимического анализа, после отмены ЦС количество митотически делящихся, а также BrdU-положительных клеток резко возрастает, превышая соответствующие показатели в контрольной группе, причем повышенная пролиферативная активность сохраняется в течение всего периода наблюдения (20 сут после прекращения введения ЦС) [11].

В эрозированных зонах заживление начинается с усиленной миграции клеток по межклеточному веществу, которая обеспечивает реэпителизацию слизистой оболочки [70]. Этот процесс

контролируется сигналами, исходящими из соединительной ткани собственной пластинки [68, 69] и подчиняется общим закономерностям заживления ран СОПР [75].

Сигнальный каскад, участвующий в восстановлении (репопуляции) эпителия СОПР, остается нераскрытым. Предполагается, что стимуляция роста эпителия контролируется эпидермальным фактором роста (ЭФР) и его рецептором, а также трансформирующим фактором роста- α и, возможно, фактором роста кератиноцитов (ФРК) [24].

Сроки нормализации различных структурных и функциональных показателей состояния эпителия СОПР после прекращения введения ЦС варьируют в широких пределах и зависят от вида и длительности введения препаратов, суммарной дозы, выраженности повреждения эпителия и других факторов. На экспериментальной модели установлено, что такие метаболические характеристики эпителиоцитов, как концентрация суммарных белков и активность СДГ в их цитоплазме, нормализуются во всех топографических зонах языка к 10–15-м суткам после отмены ЦС. Между тем, общая структурная организация эпителия языка не возвращалась к норме спустя 20 сут после отмены ЦС — в нем отмечались измененные морфометрические соотношения толщины слоев, пролиферативная активность эпителия (количество митотически делящихся и BrdU-положительных клеток), превысившая на 15-е сутки после прекращения терапии таковую в контроле, оставалась усиленной и через 20 сут, в особенности на вентральной поверхности языка [8, 11].

Гистологическое исследование клинического материала показало, что архитектура эпителия щеки не возвращалась к норме к 11-м суткам после прекращения введения ЦС. Более того, ультраструктурные изменения эпителиоцитов сохранялись более 21 сут, а содержание апоптотических клеток в эпителии на 21-е сутки в 160 раз превышало этот показатель у здоровых людей [33], что также свидетельствует о неполном заживлении в указанные сроки.

Несмотря на то, что после заживления СОПР и исчезновения симптоматики мукозита она приобретает нормальные клинические признаки, отмечают, что под влиянием проведенной ЦСХТ СОПР подверглась необратимым изменениям, отличается от нормальной рядом структурно-функциональных признаков и подвержена повышенному риску развития мукозита при повторном воздействии ЦС [54, 68, 69, 71].

Тканевые и клеточные механизмы топографических особенностей пара-

жений СОПР при мукозите. Поражения при введении ЦС могут располагаться в любых участках СОПР, однако многими авторами отмечены некоторые закономерности локализации наиболее характерных очагов мукозита. Так, в эксперименте наиболее выраженное изъязвление выявлено на нижней поверхности языка животных. Сходные реакции развиваются на кончике и краях языка, значительно реже — на его дорсальной поверхности [25, 26, 65, 73]. На клиническом материале отмечено, что участки изъязвления закономерно локализируются преимущественно в участках СОПР, выстланных неороговевающим эпителием, которые включают слизистую оболочку щеки, губы, вентральной поверхности языка, дна полости рта, мягкого неба, небных дужек. Лишь в случаях с наиболее тяжелым изъязвлением СОПР очаги поражения располагаются в участках, выстланных ороговевающим эпителием — твердом небе, деснах и дорсальной поверхности языка [15, 81].

Описанную закономерность топографии участков поражения связывают с их некоторыми тканевыми и клеточными особенностями. Во-первых, неороговевающий эпителий обновляется с большей скоростью, чем ороговевающий [5–7, 74], что делает его более чувствительным к повреждающему влиянию ЦС (в СОПР у лабораторных животных эти различия относятся к участкам со слабо и сильно ороговевающим эпителием) [21].

Во-вторых, большая или меньшая региональная предрасположенность к изъязвлению может быть связана с наличием или отсутствием самого рогового слоя, который защищает подлежащие слои поврежденного эпителия от механических нагрузок и разрушения [15, 43].

В-третьих, преимущественное расположение участков изъязвления может быть частично объяснено строением собственной пластинки слизистой оболочки и подслизистой основы [7, 63, 74], которые в одних участках СОПР (покрытых ороговевающим эпителием) обеспечивают ее прочное прикрепление к окружающим структурам, а в других (выстланных неороговевающим эпителием) — подвижность, а следовательно, усиленную травмируемость дегенеративно-измененного эпителия [15].

Тканевые и клеточные механизмы непрямого цитотоксического действия ЦСХТ на эпителий СОПР

Непрямое цитотоксическое действие ЦСХТ на эпителий СОПР связано преимущественно с микробными поражениями, которые легко воз-

никают и тяжело протекают у пациентов с нейтропенией, иммунодепрессией и ксеростомией. Сроки развития инфекций, связанных с миелосупрессией, варьируют, коррелируя с падением содержания нейтрофилов и характером ЦСХТ, но в типичном случае они соответствуют 10–20-м суткам после ее начала [52, 78].

Развитию микробных поражений при ЦСХТ предшествует усиление колонизации СОПР микроорганизмами, чему способствуют несколько факторов. Во-первых, происходит резкое увеличение популяции микробов. Это связано с развитием ксеростомии, которая проявляется уменьшением объема секретируемой слюны и изменением ее состава, в частности, снижением содержания иммуноглобулинов и неспецифических противомикробных соединений [31]. Росту микробной популяции и колонизации эпителия способствует также нейтропения [37, 38]. Во-вторых, ЦСХТ приводит к качественным изменениям микрофлоры полости рта [53, 57], однако значение этого явления пока еще недостаточно ясно. В-третьих, введение ЦС вызывает нарушение дифференцировки эпителия СОПР, приводящее к появлению на его поверхности клеток с повышенными адгезивными свойствами, к которым активно прикрепляются микроорганизмы [3, 9].

Усиленная микробная колонизация поврежденной слизистой оболочки (грамположительными, грамотрицательными и анаэробными бактериями, а также грибами рода *Candida*) обуславливает повышенный риск развития глубоких инфекций, вплоть до возникновения бактериемии (фунгемии) и сепсиса у пациентов с миелосупрессией [16, 71]. При этом участки повреждения СОПР представляют собой «входные ворота» для потенциального развития системного инфекционного процесса [62, 83]. По имеющимся данным, в 25–64% случаев септицемии, выявленных у больных раком в ходе ЦСХТ, источником распространения инфекции служила полость рта [23]. При этом у пациентов, получающих ЦСХТ, именно инфекции являются причиной 70% смертельных исходов [49].

Вторичная инфекция может приводить к массивному разрушению эпителиального барьера, первично уже поврежденного ЦС, с развитием изъязвления СОПР. Показано, что при нарушении защитных механизмов хозяина, в первую очередь, в отсутствие нейтрофилов, мигрирующих в эпителиальный пласт, условно-патогенная микрофлора полости рта способна почти беспрепятственно глубоко внедряться в эпителий и подлежащие ткани [4, 18]. Разрушая эпителий и попадая в собственную пластинку слизистой оболочки, микро-

организмы могут проникать в сосуды и вызывать диссеминированный процесс [3, 4, 9].

Существенное дополнительное повреждающее влияние на СОПР могут оказывать и микробные продукты (токсины, метаболиты и ферменты), поступающие в повышенных количествах с поверхности эпителия при его усиленной колонизации микроорганизмами. В частности, эндотоксин, продуцируемый колонизирующими эпителий бактериями, способен усилить каскад провоспалительных цитокинов, усугубляя поражения тканей при мукозите [57, 58]. Показано также, что микробные метаболиты вызывают в тканях длительную активацию NF-κB, тем самым также поддерживая механизм их разрушения тканей [67]. Микробные липополисахариды активируют в эпителиоцитах языка индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS) и усиливают выработку NO посредством NF-κB-зависимого механизма, угнетая пролиферацию этих клеток благодаря активации TLR4 (толл-подобных рецепторов-4) [51].

Связь повреждения эпителия и нарушения его регенерации с микробной колонизацией, а также значение нейтрофилов в защите эпителия демонстрируются тем, что при устранении нейтропении нейтрофилы активно мигрируют в ткани, колонизированные микроорганизмами, фагоцитируют и разрушают их нефагоцитарными механизмами, тем самым способствуя скорейшей регенерации этих тканей. Фактически, быстрое и эффективное заживление поражений эпителия начинается лишь с нормализацией содержания нейтрофилов, которая происходит в СОПР на несколько дней раньше, чем в крови [41, 42].

Эпителиоциты СОПР продуцируют многочисленные антимикробные пептиды, включая β-дефензины, кателицидины, адренормедулин, кальпротектин и бактерицидный белок, увеличивающий проницаемость — Bactericidal Permeability-Increasing protein (BPI), которые, как естественные антибиотики, обеспечивают врожденный иммунитет на уровне эпителия [22, 82]. Более того, эти пептиды играют роль хемотактантов для иммунокомпетентных клеток. Экспрессия этих защитных белков эпителиоцитами усиливается под влиянием повреждения эпителия, микробных продуктов или воспалительного процесса. Вопрос о том, как меняется их экспрессия при ЦСХТ, остается неисследованным, хотя он имеет важное значение для понимания взаимоотношения микроорганизмов и эпителия СОПР в ходе развития мукозита.

Представленный анализ полученных собственных и литературных данных показывает, что проблема повреждения и регенерации эпителия

СОПР имеет большую актуальность и существенное значение, причем клинические и теоретические аспекты ее изучения неразрывно связаны между собой. Лишь глубокое понимание тканевых, клеточных и молекулярных механизмов этих процессов может способствовать поискам оптимальных путей профилактики осложнений ЦСХТ, защиты СОПР от воздействия повреждающего фактора (или минимизации его эффекта) и лечения возникающих поражений. На основании новых данных о гистофизиологии и молекулярной биологии эпителия СОПР, в настоящее время уже разработаны, прошли доклинические испытания и внедрены в лечебную практику препараты, защищающие эпителий от повреждения и стимулирующие его регенерацию и дифференцировку. Они созданы на основе различных факторов роста (ФРК, ЭФР, фактора роста фибробластов-20), а также включают антиоксиданты и средства, угнетающие активацию воспалительного каскада, приводящего к повреждению тканей СОПР [13, 17, 29, 34, 40, 55].

Теоретический интерес к данной проблеме обусловлен тем, что при введении ЦС создается возможность анализа тканевых потенциалов эпителия СОПР в уникальных условиях, которые позволяют изучить: 1) дифференциальную чувствительность различных клеток к повреждающим факторам; 2) регенерацию ткани (а) при подавлении ее пролиферативной активности, (б) в условиях лейкопении, (в) при угнетении реакций клеточного и гуморального иммунитета, (г) при усиленной микробной колонизации; 3) обратимость возникающих изменений после прекращения ЦСХТ.

В заключение следует отметить, что изменения эпителия под действием ЦС протекают не изолированно, а при постоянном динамическом взаимодействии с другими структурными компонентами СОПР, которые в норме охвачены сложной сбалансированной системой тканевых, клеточных и молекулярных связей. Между тем, проведенный выше анализ был максимально нацелен на изменения эпителия, как главной и наиболее заметной мишени ЦСХТ, поэтому из обсуждения были практически исключены другие ткани и клетки СОПР, изменения которых во взаимодействии с эпителием заслуживают самостоятельного рассмотрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акопян О.Г. Влияние высокодозной химиотерапии на слизистую оболочку полости рта у больных гемобластозами: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 1997.
2. Иванова О.В. Прогнозирование, профилактика и лечение осложнений в полости рта у больных, получающих цитоста-

- тики и лучевую терапию: Автореф. дис. канд. мед. наук. Астрахань, 2001.
3. Быков В.Л. Патогенез и морфогенез кандидоза при иммунодепрессии. *Арх. пат.*, 1990, т. 52, № 11, с. 67–70.
 4. Быков В.Л. Динамика инвазивного роста *Candida albicans* в тканях хозяина. *Вестн. дерматол. венерол.*, 1990, № 4, с. 25–28.
 5. Быков В.Л. Тканевые и клеточные защитные механизмы слизистой оболочки полости рта. *Морфология*, 1996, т. 110, вып. 6, с. 14–24.
 6. Быков В.Л. Функциональная морфология эпителиального барьера слизистой оболочки полости рта. *Стоматология*, 1997, № 2, с. 15–20.
 7. Быков В.Л. Гистология и эмбриология органов полости рта. 3-е изд. СПб., Сотис, 2008.
 8. Быков В.Л., Леонтьева И.В. и Исеева Е.А. Морфофункциональные изменения эпителиев слизистой оболочки полости рта и пищевода при воздействии цитостатика. *Морфология*, 2010, т. 137, вып. 4, с. 42–43.
 9. Быков В. Л. и Пахомова Е.Н. Морфогенез кандидоза слизистых оболочек при введении иммунодепрессантов. *Арх. пат.*, 1990, т. 52, № 1, с. 28–31.
 10. Исеева Е.А. и Быков В.Л. Морфофункциональные изменения пищевода при воздействии цитостатика. *Морфология*, 2006, т. 130, вып. 6, с. 62–67.
 11. Леонтьева И.В. и Быков В.Л. Морфофункциональная характеристика эпителия слизистой оболочки полости рта при введении цитостатика. *Морфология*, 2011, т. 139, вып. 1, с. 52–59.
 12. Рыбаков А.И. и Банченко Г.В. Заболевания слизистой оболочки рта. М., Медицина, 1978.
 13. Alvarez E., Fey E.G., Valax P. et al. Preclinical characterization of CG53135 (FGF-20) in radiation and concomitant chemotherapy/radiation-induced oral mucositis. *Clin. Cancer Res.*, 2003, v. 9, № 9, p. 3454–3461.
 14. Balsari A., Rumio C., Morelli D. et al. Topical administration of a doxorubicin-specific monoclonal antibody prevents drug-induced mouth apoptosis in mice. *Brit. J. Cancer*, 2001, v. 85, № 12, p. 1964–1967.
 15. Barrett A.P. Clinical characteristics and mechanisms involved in chemotherapy-induced oral ulceration. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 1987, v. 63, № 4, p. 424–428.
 16. Bergmann O.J. Oral infections and septicemia in immunocompromised patients with hematologic malignancies. *J. Clin. Microbiol.*, 1988, v. 26, p. 2105–2109.
 17. Blijlevens N. and Sonis S. Palifermin (recombinant keratinocyte growth factor-1): a pleiotropic growth factor with multiple biological activities in preventing chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis. *Ann. Oncol.*, 2007, v. 18, p. 817–826.
 18. Bykov V.L. Velocity of *Candida albicans* invasion into host tissues. *Mycoses*, 1991, v. 34, p. 293–296.
 19. Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice. Eds. B.A.Chabner, D.L.Longo 5th edit. Philadelphia, Baltimore, New York et al. Wolters Kluwer-Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
 20. Culy C. and Spencer C. Amifostine: an update on its clinical status as a cytoprotectant in patients with cancer receiving chemotherapy or radiotherapy and its potential therapeutic application in myelodysplastic syndrome. *Drugs*, 2001, v. 61, p. 641–684.
 21. Cutright D.E. and Bauer H. Cell renewal in the oral mucosa and skin of the rat. 1. Turnover time. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 1967, v. 23, p. 249–257.
 22. Diamond G., Beckloff N. and Ryan L.K. Host defense peptides in the oral cavity and the lung: similarities and differences. *J. Dent. Res.*, 2008, v. 87, №10, p. 915–927.
 23. Donnelly J.P., Muus P., Schattenberg A. et al. A scheme for daily monitoring of oral mucositis in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant.*, 1992, v. 9, № 6, p. 409–413.
 24. Dörr W. Modulation of repopulation processes in oral mucosa: experimental results. *Int. J. Radiat. Biol.*, 2003, v. 79, № 7, p. 531–537.
 25. Dörr W., Hirler E. and Hönig M. Response of mouse tongue epithelium to single doses of bleomycin and radiation. *Radiother. Oncol.*, 1993, v. 27, p. 36–45.
 26. Dörr W. and Hönig M. Response of mouse oral mucosa to repeated doses of bleomycin. *Eur. J. Cancer. B Oral Oncol.*, 1994, v. 30B, № 5, p. 312–318.
 27. Dörr W. and Kummermehr J. Proliferation kinetics of mouse tongue epithelium under normal conditions and following single dose irradiation. *Virchows Arch. B*, 1991, v. 60, p. 287–294.
 28. Dreizen S. Oral complications of cancer therapies. Description and incidence of oral complications. *NCI Monogr.*, 1990, №9, p. 11–15.
 29. El-Housseiny A.A., Saleh S.M., El-Masry A.A. et al: The effectiveness of vitamin “E” in the treatment of oral mucositis in children receiving chemotherapy. *J. Pediatr. Dent.*, 2007, v. 31, p. 167–172.
 30. Elting L.S., Cooksley C., Chambers M. et al. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer*, 2003, v. 98, № 7, p. 1531–1539.
 31. Epstein J.B., Tsang A.H., Warkentin D. and Ship J.A. The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of the literature. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 2002, v. 94, № 1, p. 39–44.
 32. Gate L., Paul J., Ba G.N. et al. Oxidative stress induced in pathologies: the role of antioxidants. *Biomed. Pharmacother.*, 1999, v. 53, p. 169–180.
 33. Gibson R.J, Cummins A.G., Bowen J.M. et al. Apoptosis occurs early in the basal layer of the oral mucosa following cancer chemotherapy. *Asia-Pac. J. Clin. Oncol.*, 2006, v. 2, p. 39–49.
 34. Girdler N.M., McGurk M., Aqual S. and Prince M. The effect of epidermal growth factor mouthwash on cytotoxic-induced oral ulceration: a phase I clinical trial. *Am. J. Clin. Oncol.*, 1995, v. 18, p. 403–406.
 35. Guggenheimer J., Verbin R.S., Appel B.N. and Schmutz J. Clinicopathologic effects of cancer chemotherapeutic agents on human buccal mucosa. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 1977, v. 44, № 1, p. 58–63.
 36. Igarashi T., Shimmura S., Yoshida S. et al. Isolation of oral epithelial progenitors using collagen IV. *Oral Dis.*, 2008, v. 14, p. 413–418.
 37. Lalla R.V., Peterson D.E., Brennan M.T. and Schubert M.M. Oral Toxicity. In: *The Chemotherapy Source Book*. Ed. Perry M.C. 4th edit., Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2008, p. 115–135.
 38. Lalla R.V., Sonis S.T. and Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent. Clin. North Am.*, 2008, v. 52, № 1, p. 61–77.

39. Leitão R.F.C., Ribeiro R.A., Bellaguarda E.A.L. et al. Role of nitric oxide on pathogenesis of 5-fluorouracil induced experimental oral mucositis in hamster. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2007, v. 59, p. 603–612.
40. Leitão R.F., Ribeiro R.A., Lira A.M. et al. Glutamine and alanylglutamine accelerate the recovery from 5-fluorouracil-induced experimental oral mucositis in hamster. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2008, v. 61, № 2, p. 215–222.
41. Lieschke G.J., Ramenghi U., O'Connor M.P. et al. Studies of oral neutrophil levels in patients receiving G-CSF after autologous marrow transplantation. *Br. J. Haematol.*, 1992, v. 82, p. 589–595.
42. Lockhart P.B. and Sonis S.T. Relationship of oral complications to peripheral blood leukocyte and platelet counts in patients receiving cancer chemotherapy. *Oral Surg.*, 1979, v. 48, p. 21–28.
43. Lockhart P.B. and Sonis S.T. Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. A histologic study. *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, 1981, v. 7, № 12, p. 1019–1025.
44. Logan R.M. The role of pro-inflammatory cytokines in cancer treatment-induced alimentary tract mucositis: pathobiology, animal models and cytotoxic drugs. Ph.D. Thesis, The University of Adelaide, Australia, 2008.
45. Logan R.M., Gibson R.J., Bowen J.M. et al. Characterisation of mucosal changes in the alimentary tract following administration of irinotecan: implications for the pathobiology of mucositis. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2008, v. 62, p. 33–41.
46. Logan R.M., Gibson R.J., Sonis S.T. and Keefe D.M.K. Nuclear factor-kappaB (NFkB) and cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in the oral mucosa following cancer chemotherapy. *Oral Oncol.*, 2007, v. 43, p. 395–401.
47. Logan R.M., Stringer A.M., Bowen J.M. et al. The role of pro-inflammatory cytokines in cancer treatment-induced alimentary tract mucositis: pathobiology, animal models and cytotoxic drugs. *Cancer Treat. Rev.*, 2007, v. 33, № 5, p. 448–460.
48. Logan R., Stringer A., Bowen J.M. et al. Is the pathobiology of chemotherapy-induced alimentary tract mucositis influenced by the type of mucotoxic drug administered? *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2009, v. 63, p. 239–251.
49. McElroy T.H. Infection in the patient receiving chemotherapy for cancer: oral considerations. *J. Am. Dent. Assoc.*, 1984, v. 109, № 3, p. 454–456.
50. Morvan F.O., Baroukh B., Ledoux D. et al. An engineered biopolymer prevents mucositis induced by 5-fluorouracil in hamsters. *Am. J. Pathol.*, 2004, v. 164, p. 739–774.
51. Müller-Decker K., Manegold G., Butz H. et al. Inhibition of cell proliferation by bacterial lipopolysaccharides in TLR4-positive epithelial cells: independence of nitric oxide and cytokine release. *J. Invest. Dermatol.*, 2005, v. 124, № 3, p. 553–561.
52. Naidu M.U.R., Ramana G.V., Rani P.U. et al. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis – complicating the treatment of cancer. *Neoplasia*, 2004, v. 6, p. 423–431.
53. Napeñas J.J., Brennan M.T., Coleman S. et al. Molecular methodology to assess the impact of cancer chemotherapy on the oral bacterial flora: a pilot study. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 2010, v. 109, № 4, p. 554–560.
54. Napeñas J.J., Shetty K. and Streckfus C.F. Oral mucositis: review of pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *Gen. Dentistry*, 2007, v. 55, № 4, p. 335–344.
55. Panoskaltis-Mortari A., Taylor P.A., Rubin J.S. et al. Keratinocyte growth factor facilitates alloengraftment and ameliorates graft-versus-host disease in mice by a mechanism independent of conditioning-induced tissue injury. *Blood*, 2000, v. 96, p. 4350–4356.
56. Person P., Stahl S.S., Crossley M.L. and Allison J.B. Histologic response of rat oral tissues to nonoral tumor growth and to cancer chemotherapeutic agents. II. Tongue, salivary glands, and oral mucosa. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 1957, v. 10, 1075–1080.
57. Peterson D.E. Pretreatment strategies for infection prevention in chemotherapy patients. *NCI Monogr.* 1990, № 9, p. 61–71.
58. Peterson D.E. Research advances in oral mucositis. *Curr. Opin. Oncol.*, 1999, v. 11, № 4, p. 261–266.
59. Peterson D.E. and Schubert M.M. Oral toxicity. In: *The Chemotherapy Source Book*. 3rd edit. Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, 2001, p. 406–424.
60. Pico J.-L., Avila-Garavito A. and Naccache P. Mucositis: its occurrence, consequences and treatment in oncology settings. *Oncologist*, 1998, v. 3, p. 446–451.
61. Potten C.S., Booth D., Cragg N.J. et al. Cell kinetic studies in the murine ventral tongue epithelium: mucositis induced by radiation and its protection by pretreatment with keratinocyte growth factor (KGF). *Cell Prolif.*, 2002, v. 35, Suppl. 1, p. 32–47.
62. Ruescher T.J., Sodeifi A., Scrivani S.J. et al. The impact of mucositis on alpha-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Cancer*, 1998, v. 82, № 11, p. 2275–2281.
63. Schroeder H.E. *Differentiation of human oral stratified epithelium*. Basel, Karger, 1981.
64. Sonis S.T. Oral complications of cancer therapy. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, Lippincott, 1989, p. 2144–2152.
65. Sonis S.T. Oral complications. In: *Cancer Medicine*. Baltimore, Lippincott, 1997, p. 3255–3264.
66. Sonis S.T. Mucositis as a biological process – a new hypothesis for the development of chemotherapy induced stomatotoxicity. *Oral Oncol.*, 1998, v. 34, p. 39–43.
67. Sonis S.T. The biologic role for nuclear factor-kappaB in disease and its potential involvement in mucosal injury associated with anti-neoplastic therapy. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 2002, v. 13, № 5, p. 380–389.
68. Sonis S.T. The pathobiology of mucositis. *Nat. Rev. Cancer*, 2004, v. 4, № 4, p. 277–284.
69. Sonis S.T. A biological approach to mucositis. *J. Supp. Oncol.*, 2004, v. 2, p. 21–32.
70. Sonis S.T. New thoughts on the initiation of mucositis. *Oral Dis.*, 2010, v. 16, № 7, p. 597–600.
71. Sonis S.T., Elting L.S., Keefe D. et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. Pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*, 2004 (Suppl.), v. 100, № 9, p. 1995–2025.
72. Sonis S.T., Peterson R.L., Edwards L.J. et al. Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters. *Oral Oncol.*, 2000, v. 36, № 4, p. 373–381.
73. Sonis S.T., Tracey C., Shklar G. et al. An animal model for mucositis induced by cancer chemotherapy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 1990, v. 69, p. 437–443.

74. Squier C.A. and Hill M.W. Oral Mucosa. In: Oral Histology: Development, Structure and Function. Ed. A.R. Ten Cate, 4th edit. St. Louis, Mosby-Year Book Inc., 1994, p. 389–431.
75. Szpaderska A.M., Zuckerman J.D. and DiPietro L.A. Differential injury responses in oral mucosal and cutaneous wounds. *J. Dent. Res.*, 2003, v. 82, p. 621–626.
76. Tomlinson D., Gibson F., Treister N. et al. Challenges of mucositis assessment in children: expert opinion. *Eur. J. Oncol. Nurs.*, 2008, v. 12, p. 469–475.
77. Vera-Llonch M., Oster G., Ford C.M. et al. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer*, 2007, v. 15, № 5, p. 491–496.
78. Verdi C.J. Cancer therapy and oral mucositis. *Drug Saf.*, 1993, v. 9, p. 185–195.
79. von Bültzingslöwen I. and Jontell M. Macrophages, dendritic cells and T lymphocytes in rat buccal mucosa and dental pulp following 5-fluorouracil treatment. *Eur. J. Oral Sci.*, 1999, v. 107, № 3, p. 194–201.
80. von Bültzingslöwen I., Jontell M., Hurst P. et al. 5-Fluorouracil induces autophagic degeneration in rat oral keratinocytes. *Oral Oncol.*, 2001, v. 37, № 6, p. 537–544.
81. Wahlin Y.B. and Matsson L. Oral mucosal lesions in patients with acute leukemia and related disorders during cytotoxic therapy. *Scand. J. Dent. Res.*, 1988, v. 96, № 2, p. 128–136.
82. Weinberg A., Krisanaprakornkit S. and Dale B.A. Epithelial antimicrobial peptides: review and significance for oral applications. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 1998, v. 9, p. 399–414.
83. Weisman S.J., Scoopo F.J., Johnson G.M. et al. Septicemia in pediatric oncology patients: the significance of viridans streptococcal infections. *J. Clin. Oncol.*, 1990, v. 8, № 3, p. 453–459.
84. Wertz P.W. and Squier C.A. Cellular and molecular basis of barrier function in oral epithelium. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, 1991, v. 8, № 3, p. 237–269.
85. Wymenga A.N., van der Graaf W.T., Hofstra L.S. et al. Phase I study of transforming growth factor-beta 3 mouthwashes for prevention of chemotherapy induced mucositis. *Clin. Cancer Res.*, 1999, v. 5, p. 1363–1368.
86. Wymenga A.N., van der Graaf W.T., Spijkervet F.L. et al. A new in vitro assay of quantitation of chemotherapy induced mucositis. *Br. J. Cancer*, 1997, v. 8, p. 1062–1066.

Поступила в редакцию 01.12.10

INJURY AND REPARATIVE REGENERATION OF THE ORAL MUCOSAL EPITHELIUM AFTER CYTOSTATIC DRUGS ADMINISTRATION (TISSUE, CELL AND MOLECULAR MECHANISMS)

V.L. Bykov and I.V. Leontieva

This paper presents the systematized summary of current literature data and the authors' own findings on the regularities of human and animal surface oral mucosal epithelium (OME) injury caused by cytostatic drugs (CSD) administration, and on the ways of its regeneration after the cytostatic chemotherapy (CSCT) discontinuation. Tissue, cell and molecular mechanisms of CSCT effects on OME, are described. The direct effects of CSD included the epithelial layer attenuation with the derangement of its architecture, epitheliocyte proliferation suppression, apoptosis activation, and differentiation disturbances (involving the broad spectrum of cytological, cytochemical, ultrastructural and molecular-biological changes). In severe cases, these processes resulted in the loss of the epithelial layer integrity with the development of ulceration. Complete epithelial regeneration requires a long period after the CSCT discontinuation. Indirect effects of CSD on OME are associated with the microbial invasion and the diffusion of microbial vital activity products into the epithelium with concurrent leukopenia, immunosuppression and decreased salivary secretion.

Key words: *oral cavity, surface epithelium, regeneration, mucositis, cytostatic drugs*

Department of Histology, Cytology and Embryology, I.P. Pavlov State Medical University, St. Petersburg