

В.Л. Быков и И.В. Леонтьева

ТКАНЕВЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ВВЕДЕНИИ ЦИТОСТАТИКОВ

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

В предшествующей работе («Морфология», 2011, вып. 2) проанализированы закономерности повреждения и регенерации покровного эпителия слизистой оболочки полости рта (СОПР) при воздействии цитостатиков (ЦС). В настоящей статье обобщены данные современной литературы и собственных наблюдений авторов о закономерностях влияния ЦС на неэпителиальные клеточные популяции СОПР и их взаимодействия друг с другом и с эпителием. Рассмотрены изменения внутриклеточного гомеостаза эпителия, связанные с влиянием ЦС на взаимодействующие с эпителиоцитами внутриэпителиальные лимфоциты, гранулоциты, дендритные антиген-представляющие клетки и меланоциты. Приведены сведения, показывающие, что, наряду с эпителием, важнейшей мишенью ЦС в СОПР являются клеточные популяции соединительной ткани собственной пластинки и подслизистой основы, а также мелкие кровеносные сосуды. Рассмотрены представления о единой модели, описывающей тканевые, клеточные и молекулярные механизмы развития мукозита полости рта при введении ЦС.

Ключевые слова: полость рта, слизистая оболочка, регенерация, мукозит, цитостатики

Воздействие цитостатиков (ЦС) на организм при химиотерапии опухолей, подготовке к трансплантации костного мозга и лечении аутоиммунных заболеваний почти неизбежно сопровождается развитием мукозита — повреждения быстро обновляющихся тканей слизистых оболочек [19, 28, 43, 46, 62, 88, 94]. Наиболее частой локализацией таких поражений является слизистая оболочка полости рта (СОПР), в которой нарушаются естественные тканевые барьеры, подавляются специфические и неспецифические защитные механизмы [43, 52, 53, 65, 88]. Под влиянием цитостатической химиотерапии (ЦСХТ) в СОПР могут возникать участки обширных изъязвлений, служащие «входными воротами» для микроорганизмов, распространению которых способствуют сопутствующие ЦСХТ лейкопения и иммуносупрессия [1, 12, 59, 70, 73, 83]. Наиболее изученной клинически и морфологически чувствительной мишенью прямого цитотоксического действия ЦС служит покровный эпителий СОПР [10, 16, 44, 83]. Он играет ведущую роль в обеспечении барьерной и защитной функций СОПР, обладает значительной механической прочностью, низкой проницаемостью, высокой скоростью пролиферации клеток и десквамации, способностью к выработке противомикробных соединений, цитокинов, факторов роста и других сигнальных молекул [6, 9, 91, 102].

Между тем, анализ результатов исследований, проведенных в последние полтора десятилетия, показывает, что влияние ЦСХТ на активно

обновляющийся эпителий полости рта является лишь одним, наиболее очевидным, но далеко не единственным фактором развития поражений СОПР [30] — действительные механизмы более сложны и обусловлены взаимодействием разнообразных клеток. Поскольку подробные сведения о процессах повреждения и репаративной регенерации эпителия СОПР при воздействии ЦС были представлены нами ранее [10], целью настоящей работы явились анализ и систематизация данных о влиянии ЦС на другие клеточные популяции СОПР и взаимодействия между ними.

Неэпителиальные клетки эпителиального пласта СОПР при введении ЦС

Внутри эпителия располагаются неэпителиальные подвижные клетки, участвующие в защитных реакциях — лимфоциты, гранулоциты, клетки Лангерганса, а также фиксированные (неподвижные) отростчатые клетки — тактильные эпителиоциты (клетки Меркеля) и меланоциты [4–6, 9, 80, 91], которые в совокупности составляют около 10% общей клеточной популяции эпителия. Все эти клетки непрерывно взаимодействуют с эпителиоцитами и друг с другом, поддерживая внутриклеточный гомеостаз. Состояние этих клеток при введении ЦС изучено неодинаково. Так, вопрос о влиянии этих препаратов на клетки Меркеля (медленно адаптирующиеся механорецепторы), по-видимому, остается неисследованным, хотя известно, что при ЦСХТ возникают структурно-функциональные нарушения различ-

ных сенсорных систем — вкусовой, обонятельной, болевой [27].

Меланоциты. Влияние ЦСХТ на структурные и функциональные особенности меланоцитов СОПР также мало изучено, однако существование такого влияния не вызывает сомнения: описаны многочисленные случаи гиперпигментации СОПР при введении различных ЦС [19, 20, 46, 49, 78, 94]. Механизм стимулирующего действия этих препаратов на меланоциты СОПР, как и причины более известного феномена изменения пигментации кожи [19, 21, 49, 51] и волос [22], остаются нераскрытыми, однако этот эффект отчетливо выражен и устойчив — он может сохраняться месяцами и даже годами после прекращения ЦСХТ.

При анализе влияния ЦС на меланоциты СОПР следует учитывать, что, помимо хорошо известной роли меланина в защите тканей от ультрафиолетового облучения, он обладает антимикробными свойствами [68]. Меланоциты постоянно взаимодействуют друг с другом (аутокринная регуляция) и с соседними клетками других типов (паракринная регуляция), сами подвергаясь непрерывному влиянию с их стороны [72]. Так, эпителиоциты (кератиноциты), эндотелиоциты, тучные клетки и фибробласты выделяют основной фактор роста фибробластов (оФРФ), фактор роста нервов, эндотелин-1, фактор роста гепатоцитов (ФРГ), которые влияют на миграцию и пролиферацию меланоцитов, образование их отростков и меланогенез [96]. Помимо меланина, меланоциты вырабатывают широкий спектр сигнальных молекул, таких как цитокины, катехоламины, серотонин, меланокортиновые пептиды, оксид азота, которые влияют на деятельность ряда клеток СОПР, располагающих рецепторами этих молекул. Благодаря тесной анатомической связи с нервными окончаниями и способностью вырабатывать некоторые нейропептиды и нейромедиаторы, они играют роль нейроэндокринных клеток, осуществляя связь СОПР с ЦНС. Вырабатывая интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6), фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), меланокортины и оксид азота, меланоциты участвуют также в локальной иммунной регуляции, определяют тканевый баланс про- и противовоспалительных факторов. Они обладают также фагоцитарными свойствами и способны к представлению антигенов [95].

Клетки Лангерганса располагаются в эпителии СОПР и образуют большую часть популяции ее дендритных антиген-представляющих клеток (ДАПК). Они характеризуются меняющейся отростчатой формой, высокой подвижностью, способностью захватывать, перерабатывать анти-

гены (преимущественно микробные) и, созревая (приобретая маркер CD83⁺) и изменяя свой фенотип, представлять их наивным лимфоцитам в лимфоидных органах, куда они мигрируют по мере созревания [5, 41, 48]. Таким образом, эти клетки одновременно являются периферическим афферентным звеном иммунной системы и участвуют в индукции деятельности ее эфферентного звена. Средняя плотность расположения клеток Лангерганса примерно одинакова в эпителии СОПР и эпидермисе [97], однако их количество, морфологические и функциональные особенности варьируют в зависимости от участка СОПР, возраста, характера и объема антигенной стимуляции, а также воздействия разнообразных дополнительных факторов [5, 23, 26, 36].

На экспериментальных моделях мукозита показано, что введение ЦС вызывает быстрое уменьшение числа клеток Лангерганса, расположенных в эпителии щеки [31] и языка [11]. При высоких дозах ЦС отмечены изменения формы этих клеток, связанные с уменьшением размеров и числа отростков, которые сочетаются с подавлением их функциональной активности [30]. Таким образом, с одной стороны, на клетки Лангерганса воздействуют факторы, способствующие их активации — усиленное поступление микробных антигенов через поврежденный ЦС эпителий, а также секреция активированными эпителиоцитами цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α) [66]. С другой стороны — ЦС, несомненно, оказывают на них прямое цитотоксическое действие, которое, очевидно, и преобладает в конечной реакции системы клеток Лангерганса на ЦСХТ.

Внутриэпителиальные лимфоциты в СОПР представлены почти исключительно Т-клетками, которые располагаются преимущественно около базальной мембраны. Эпителий щеки содержит в 37 раз больше Т-лимфоцитов, чем эпидермис здоровой кожи при соотношениях числа CD4⁺- и CD8⁺-клеток — 1:2 и 1:4 соответственно [97]. В эпителии нормальной десны человека эти клетки присутствуют в равных количествах, что указывает на существование локальных вариаций в пределах СОПР [35]. Численность внутриэпителиальных Т-лимфоцитов уменьшается при введении ЦС [31], отражая развитие системного индуцированного иммунодефицита, который проявляется преимущественным исчезновением CD4⁺-клеток [67, 73].

Внутриэпителиальные гранулоциты в нормальной СОПР представлены преимущественно нейтрофилами, которые выселяются из сосудов собственной пластинки, далее мигрируют в соединительную ткань, а из нее — в покровный эпите-

лий, располагаясь в толще его пласта и частично попадая на его поверхность, а оттуда — в слюну [4, 6, 81]. Миграция нейтрофилов направляется и контролируется цитокинами (ИЛ-1, ФНО), хемокинами (CXCL8, CXCL5) и адгезионными взаимодействиями; наиболее интенсивно она осуществляется в области десневой борозды [38]. Большая часть этих клеток в слюне функционально активны, способны фагоцитировать и уничтожать микроорганизмы [79, 82, 98].

Характерным проявлением миелосупрессии при химиотерапии высокими дозами ЦС служит нейтропения, которая играет исключительно важную роль в патогенезе мукозита — начало его клинических проявлений совпадает с минимальным содержанием нейтрофилов в крови и тканях, а выздоровление протекает параллельно восстановлению их концентрации [59]. Повреждение эпителия и его микробное поражение обуславливают усиленную миграцию нейтрофилов в собственную пластинку слизистой оболочки и далее — в эпителиальный пласт, однако вследствие нейтропении содержание этих клеток в тканях оказывается сравнительно небольшим. У больных, получающих ЦСХТ, концентрации нейтрофилов в промывных водах полости рта снижаются на пике лейкопении (на 10–14-е сутки) в 200 раз и более, повторяя динамику их содержания в крови [45, 105, 106]. Характерно, что в период восстановления после тяжелой нейтропении, вызванной ЦСХТ, нейтрофилы возвращаются к стабильному содержанию в СОПР раньше, чем в крови [57, 104]. Отмечено также, что единичные нейтрофилы обнаруживаются в смывах с СОПР даже в тех случаях крайне тяжелой нейтропении, когда они практически не выявляются в крови [21]. Следовательно, при ЦСХТ организм мобилизует свои скудные клеточные резервы на защиту СОПР, как слабого звена, способного стать источником смертельно опасной генерализованной инфекции [12, 70]. Развивающаяся при ЦСХТ нейтропения сочетается с функциональными нарушениями этих клеток — угнетением их фагоцитарной и микробицидной активности [18]. Таким образом, нейтрофилы — критически важное клеточное защитное звено врожденного иммунитета СОПР («первая линия ее обороны») оказываются неэффективными при ЦСХТ вследствие как количественной недостаточности, так и качественной неполноценности. В результате утраты этой защиты микробы, относящиеся к условно-патогенной микрофлоре полости рта, практически беспрепятственно проникают в эпителий и подлежащие ткани [2, 3, 12, 32, 70, 73].

Собственная пластинка СОПР и подслизистая основа при введении ЦС

Под покровным эпителием полости рта располагается собственная пластинка СОПР, во многих участках (губа, щека, вентральная поверхность языка, дно полости рта, твердое и мягкое небо) продолжающаяся в структурно и функционально связанную с ней подслизистую основу. Собственная пластинка образована богато васкуляризованной волокнистой соединительной тканью, строение которой зависит от топографии в пределах полости рта и от возраста человека [9, 50, 91]. Разнообразный клеточный состав (фибробласты, фиброциты, адипоциты, макрофаги, агранулоциты и гранулоциты, тучные, плазматические клетки, ДАПК и полипотентные соединительнотканые клетки-предшественники) обеспечивает ее активное участие в тканевых защитных реакциях при воспалении и иммунном ответе [4, 8, 91, 98]. Согласно полученным экспериментальным данным, соединительная ткань собственной пластинки СОПР является важнейшей мишенью ЦС, которые оказывают влияние на ее отдельные клеточные популяции и их взаимодействия как друг с другом, так и с другими тканями. В частности, повреждение собственной пластинки способствует развитию атрофии эпителия [83].

Фибробласты — наиболее многочисленная клеточная популяция собственной пластинки СОПР, на которую в десне человека приходится 65% числа ее клеток [58]. Этим клеткам СОПР свойственна гетерогенность: они различаются размерами, строением, иммунофенотипическими признаками, синтетической активностью, содержанием гликогена в цитоплазме и, возможно, функциональной специализацией [47, 55]. Фибробласты обеспечивают выработку и обновление компонентов межклеточного вещества (коллагены, эластины, протеогликаны, ламинин, фибронектин, гиалуронан и др.), поэтому они играют ключевую роль в поддержании целостности соединительной ткани. Согласно современным представлениям, они активно участвуют в межклеточных взаимодействиях, являясь как мишенями, так и источниками разнообразных факторов роста и цитокинов. В частности, фибробласты синтезируют и выделяют простагландины, колониестимулирующие факторы гранулоцитов и макрофагов (КСФ-ГМ), гранулоцитов (КСФ-Г), ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, хемокины, трансформирующий фактор роста- β , оФРФ, ФРГ, фактор роста кератиноцитов, костные морфогенетические белки и др. Посредством этих молекул фибробласты влияют друг на друга и на клетки других типов в нормальных условиях и при вос-

палении, играя одновременно роль его участников и регуляторов. Дисбаланс выработки ими цитокинов может послужить механизмом развития и усиления воспалительных процессов в тканях СОПР, способствуя их разрушению [29, 39].

ЦС угнетают пролиферацию фибробластов и влияют на их метаболическую активность: усиливают секрецию простагландина Е и подавляют синтез белка [76]. Ряд ЦС обладают способностью вызывать апоптоз фибробластов [69, 93]. Кинетика повреждения фибробластов при ЦСХТ остается мало исследованной. По нашим данным, введение высоких доз ЦС вызывает быстрое (уже через 2 сут) снижение (на 32–33%) содержания фибробластов в собственной пластинке слизистой оболочки языка мышей вследствие их массовой гибели, что согласуется со сведениями о развитии апоптоза фибробластов еще до повреждения эпителиоцитов [89]. Продолжение введения ЦС обуславливает дальнейшее снижение содержания фибробластов (на 40–43%), а их отмена — возвращение к контрольным значениям к 20-м суткам.

Апоптоз фибробластов возникает вследствие активации р53 и каспазы-3 [69]. ЦС вызывают в них активацию транскрипционного фактора AP1, который стимулирует выработку металлопротеиназ матрикса (МПМ). МПМ-1 (интерстициальная коллагеназа) вызывает разрушение межклеточного вещества соединительной ткани, а МПМ-3 (стромелизин-1) — базальной мембраны эпителия, способствуя распространению повреждающих факторов. ЦСХТ вызывает индукцию экспрессии ядерного транскрипционного фактора κВ (NF-κВ), провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1β, ИЛ-6) и циклооксигеназы-2 (СОХ-2), помимо эпителия, также в отдельных фибробластах собственной пластинки [61, 63, 65, 85].

Макрофаги — очень подвижные клетки с мощно развитым лизосомальным аппаратом, активно участвующие в поглощении и переваривании поврежденных и погибших клеток и компонентов межклеточного вещества, а также экзогенных материалов и микроорганизмов, индукции иммунных реакций (в качестве антигенпредставляющих клеток), регуляции деятельности клеток других типов посредством выработки разнообразных цитокинов и факторов роста. В собственной пластинке нормальной СОПР содержание макрофагов сравнительно невелико — оно примерно в 17 раз ниже, чем Т-лимфоцитов [34].

Исследования строения и функции макрофагов при введении ЦС немногочисленны. По данным экспериментального анализа, введение ЦС вызывает быстрое снижение числа макрофагов в собственной пластинке слизистой оболочки

щеки [31]. Эти сведения подтверждаются нашими иммуноцитохимическими данными о динамике содержания макрофагов в собственной пластинке слизистой оболочки языка: после 1 и 3 инъекций высоких доз ЦС число этих клеток снижалось на 35–37 и 50–56% соответственно, а после их отмены — увеличивалось на 24% на 15-е сутки, возвращаясь к норме к 20-м суткам.

Ранее нами было показано также, что введение ЦС, относящихся к различным группам, приводит к функциональным нарушениям макрофагов *in vivo*, в частности, к угнетению их фагоцитарной и микробоцидной активности [2, 17]. Таким образом, ЦС вызывают количественные изменения популяции макрофагов (уменьшение), сочетающиеся с их качественными преобразованиями (угнетением функции), что указывает на нарушение этого важного клеточного звена в системе защиты СОПР. Между тем, имеются данные, что ЦС не подавляют полностью способность макрофагов вырабатывать цитокины и факторы роста в ответ на стимуляцию микробными липополисахаридами (ЛПС), которая усиливается вследствие повреждения покровного эпителия. В макрофагах, в частности, повышается экспрессия ФНО-α, что сочетается с усилением повреждения тканей. Защитную роль при этом играет усиленное выделение ИЛ-10, которое ограничивает развитие мукозита [37]. Таким образом, несмотря на иммунодепрессивное состояние, макрофаги, как клетки, участвующие во врожденном иммунитете, оказывают определенное влияние на развитие и течение мукозита.

Дендритные антиген-представляющие клетки с фенотипом CD83⁺, отличающиеся по своим характеристикам от клеток Лангерганса и сходные с ДАПК дермы, распределены по всей собственной пластинке СОПР. По-видимому, они представляют собой самостоятельную популяцию соединительнотканых ДАПК, однако некоторая их часть состоит из клеток Лангерганса в процессе миграции. В десне плотность расположения ДАПК увеличивается примерно 4-кратно при воспалении, причем отмечается их контакт с организованными скоплениями CD4⁺-Т-лимфоцитов [48]. Под влиянием провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ФНО-α они созревают и мигрируют в лимфоидные органы, где представляют антигены лимфоцитам. В присутствии ИЛ-10 и повышенного содержания простагландина Е₂ миграция этих клеток тормозится, и они могут превращаться в макрофаги, тем самым снижая эффективность Т-клеточной иммунной реакции [42]. По данным экспериментального анализа, введение ЦС вызывает быстрое уменьшение числа ДАПК в соб-

ственной пластинке СОПР [31], свидетельствуя о подавлении в ней активности афферентного звена реакций клеточного иммунитета.

Тучные клетки соединительнотканного типа образуют крупную популяцию в СОПР [99]. Эти клетки располагаются преимущественно вблизи сосудов микроциркуляторного русла и прилегают к базальной мембране эндотелия кровеносных сосудов и к нервам. Самая высокая плотность расположения тучных клеток отмечена в десне, самая низкая — в небе и языке, промежуточная — в преддверии и дне полости рта и щеке [23]. После активации неспецифическими (неиммуногенными) и специфическими (иммуногенными) стимулами тучные клетки дегранулируют, выделяя многочисленные провоспалительные, иммунорегуляторные, митогенные и ангиогенные факторы, которые индуцируют развитие реакций гиперчувствительности немедленного типа [7, 77, 99]. Многие медиаторы тучных клеток оказывают влияние на клетки других типов (покровные эпителиоциты, Т-лимфоциты, клетки Лангерганса, эндотелиоциты, макрофаги и нейтрофилы), вызывая воспаление и ангиогенез. На миграцию и выделение медиаторов самими тучными клетками влияют Т-лимфоциты. Протеазы тучных клеток способствуют повреждению базальной мембраны эпителия при воспалении [40, 99].

Динамика изменений тучных клеток и их роль в развитии и течении мукозита остаются мало изученными. На экспериментальной модели нами показана реакция системы тучных клеток СОПР и подслизистой основы на введение высоких доз ЦС со снижением их числа и усилением дегрануляции в течение 1–3 сут [14, 15]. Сходная реакция тучных клеток на высокие дозы ЦС ранее отмечена в собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистой основе пищевода [13]. Воздействие ЦС приводило к увеличению относительного содержания тучных клеток в непосредственной близости к базальной мембране эпителия СОПР и уменьшению их доли в глубоких отделах собственной пластинки, где они исходно располагались преимущественно периваскулярно [14, 15]. По-видимому, уменьшение доли выявляемых периваскулярных тучных клеток отражает преимущественную потерю гранул этой субпопуляцией в результате секреторной реакции. Возможно также, что после дегрануляции периваскулярные клетки, мигрируя, отдаляются от сосудов, как это было показано ранее [99, 100]. Нельзя, однако, исключить и то, что увеличение пула тучных клеток вблизи базальной мембраны отражает усиление их взаимодействий с поврежденным ЦС эпителием. Последнее может

способствовать поддержанию тканевого гомеостаза и сохранению барьерных свойств слизистой оболочки либо усугублять их нарушения вследствие выделения провоспалительных цитокинов [7, 28, 77, 99].

Результатом дегрануляции тучных клеток является повышение проницаемости стенки сосудов микроциркуляторного русла, обуславливающее развитие отека соединительной ткани — характерного клинического и гистологического проявления действия ЦС [73]. Изменения тучных клеток частично обратимы после отмены ЦС [14, 15].

Лейкоциты. Собственная пластинка СОПР в норме всегда содержит умеренное количество лейкоцитов, как агранулоцитов, так и гранулоцитов. Усиленное выселение лейкоцитов и их очаговое накопление в собственной пластинке лежит в основе формирования воспалительного клеточного инфильтрата. Последний, увеличиваясь в объеме, может распространяться на подслизистую основу и проникать в эпителий (см. ниже). Нарастающая колонизация микроорганизмами поврежденного ЦС эпителия и особенно их внедрение в эпителиальный пласт вызывают массовую миграцию лейкоцитов, однако на объем возникающих очагов критическое влияние оказывает степень лейкопении, сопутствующей ЦСХТ.

Агранулоциты в собственной пластинке СОПР в норме представлены преимущественно Т-лимфоцитами [54]. На экспериментальной модели показано, что под влиянием высоких доз ЦС содержание Т-лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки щеки быстро снижается [31]. Согласно нашим наблюдениям, плотность расположения агранулоцитов (лимфоцитов и моноцитов) в собственной пластинке слизистой оболочки языка при введении ЦС в течение 1–3 сут уменьшается на 40–52%, а после их отмены превышает показатели в контроле на 14–17% (15-е сутки), нормализуясь к 20-м суткам.

Существенный интерес представляет вопрос о функциональных свойствах лимфоцитов при мукозите — в условиях, когда, с одной стороны, нарушение барьерных свойств СОПР приводит к массивному поступлению в ее ткани микробных антигенов (например, ЛПС), а с другой — лимфоциты подвергаются прямому цитотоксическому действию препаратов. Показано, что, несмотря на индуцированную иммунодепрессию, антигенная стимуляция вызывает активацию местной иммунной системы и приводит к сдвигу баланса про- и противовоспалительных цитокинов, характерному для нормального состояния. Лимфоциты собственной пластинки СОПР при этом харак-

теризуются усиленной экспрессией ФНО- α , интерферона- γ (ИФН- γ), ИЛ-10 и ИЛ-2. Таким образом, в развитии мукозита, несмотря на иммунодепрессивное состояние, определенную роль играют лимфоциты — клетки, обеспечивающие адаптивный иммунитет [37].

Гранулоциты в собственной пластинке СОПР в физиологических условиях представлены немногочисленными нейтрофилами. При воспалении в ответ на воздействие микробных антигенов, цитокинов и хемокинов, выделяющихся при повреждении эпителия, содержание нейтрофилов, мигрирующих из кровеносных сосудов, резко увеличивается, вплоть до образования ими крупных скоплений. Однако в условиях нейтропении, связанной с ЦСХТ, несмотря на антигенную стимуляцию, число нейтрофилов в соединительной ткани остается незначительным, что в сочетании с их функциональной неполноценностью [18] создает условия для беспрепятственного распространения микроорганизмов и их проникновения в кровеносные сосуды. Хорошо известно, что нейтропения является одним из главных факторов развития септицемии у больных в ходе ЦСХТ, причем в значительной части случаев «входными воротами» инфекции служит СОПР [88].

Процесс проникновения микроорганизмов через поврежденный эпителий в собственную пластинку СОПР и далее в кровеносные сосуды с развитием диссеминированной инфекции прослежен в эксперименте на животных с нейтропенией, вызванной ЦС [2, 3, 12]. Между тем, развитие описанных явлений, по-видимому, характерно лишь для тяжелой нейтропении, связанной с введением высоких доз ЦС. При более щадящих режимах ЦСХТ в тканях обнаруживается определенное количество нейтрофилов, которые сохраняют (по крайней мере, частично) свою функциональную активность. Так, по нашим данным, полученным на экспериментальной модели, плотность расположения нейтрофилов в собственной пластинке слизистой оболочки языка снижается на 41–43% только при 3-кратном введении высоких доз ЦС. Уже к 10-м суткам после их отмены она возвращается к контрольным значениям, а на 15-е сутки — превышает их на 80–90%. На другой модели мукозита на фоне повреждения эпителия с развитием изъязвлений в собственной пластинке СОПР отмечено нарастание содержания нейтрофилов, скопления которых образовывали микроабсцессы [56].

Клетки воспалительного инфильтрата при введении ЦС. Несмотря на развитие нейтропении, лимфоцитопении, нарушение миграции клеток и подавление системы ДАПК и макрофа-

гов при ЦСХТ, в собственной пластинке СОПР и подслизистой основе нередко формируется воспалительный клеточный инфильтрат. Его выраженность варьирует в широких пределах — от слабой [44] до очень значительной [56, 61] и зависит от вида, дозы и длительности введения ЦС, степени повреждения покровного эпителия и эндотелия сосудов, срока наблюдения.

Значение клеточного воспалительного инфильтрата при мукозите до конца не определено. Вероятно, он играет защитную роль и отражает способность организма мобилизовать клеточные элементы, препятствующие проникновению микробных клеток и продуктов через поврежденный эпителиальный барьер. Характерно, что в самые ранние фазы мукозита инфильтрации нейтрофилами и/или мононуклеарными клетками (лимфоцитами/моноцитами) не отмечается. Она появляется (сначала только периваскулярно) лишь непосредственно перед развитием изъязвления СОПР [90]. Хотя содержание нейтрофилов в СОПР при экспериментальном мукозите многократно увеличивается [56], выраженность инфильтрата, как правило, не соответствует ни объему тканевых разрушений, ни степени микробной колонизации, что объяснимо с учетом лейкопении, вызванной ЦСХТ. Сочетанное изменение эпителия, клеток собственной пластинки, эндотелия и развитие клеточного инфильтрата рассматривают как проявление единого координированного тканевого и клеточного ответа СОПР на повреждающий фактор [86].

Клетки воспалительного инфильтрата в собственной пластинке СОПР угнетают пролиферацию расположенного над ними эпителия, способствуя развитию его локального некроза. Вместе с тем, на расстоянии от инфильтрата пролиферация эпителия усиливается [103]. Как показывают иммуногистохимические исследования, в клетках воспалительного инфильтрата в СОПР при ЦСХТ уже в ранние сроки активно экспрессируются NF- κ B, провоспалительные цитокины (ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6), и СОХ-2 [44, 61–65, 85]. Указанные цитокины стимулируют экспрессию индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) с последующим повышением выработки NO. Последний оказывает благоприятное действие в качестве антимикробного вещества и иммуномодулятора, однако обладает также и цитотоксическим свойством, вызывая апоптоз и повреждение тканей СОПР [56].

Межклеточное вещество соединительной ткани собственной пластинки СОПР при воздействии ЦС претерпевает дегенеративные изменения, его коллагеновые волокна подвергаются

дезорганизации и окрашиваются слабее, чем в норме [75, 90]. Разрушение коллагеновых волокон обнаружено примерно у 50% пациентов с мукозитом [60]. Повреждение межклеточного вещества соединительной ткани собственной пластинки и подслизистой основы с изменением его свойств способствует повышению проницаемости сосудистой стенки и отеку ткани [24].

Мелкие кровеносные сосуды при введении ЦС

СОПР характеризуется развитой сетью кровеносных сосудов и интенсивным кровоснабжением, которое в большинстве ее участков многократно превосходит кровоснабжение кожи. Наиболее активный кровоток (в расчете на массу ткани) характерен для дна полости рта, дорсальной поверхности языка, свободного края десны, щеки [33, 92].

Начальные клинические проявления развивающегося мукозита — эритема и отечность СОПР — отражают сочетанные изменения микрососудов и окружающей их соединительной ткани собственной пластинки. При этом эритема возникает вследствие расширения переполненных кровью мелких сосудов, просвечивающих через истонченный эпителий. Отечность развивается в результате повреждения эндотелия сосудов с усилением проницаемости сосудистой стенки и выделением воды и компонентов плазмы из крови в гидрофильное основное вещество, объем которого при этом резко нарастает. NF-κB вызывает также усиленную экспрессию адгезивных молекул (ICAM-1 и VCAM-1) клетками эндотелия микрососудов собственной пластинки, что способствует усиленной миграции лейкоцитов из кровеносного русла в СОПР и развитию воспаления.

Имеются данные о том, что эндотелий мелких кровеносных сосудов слизистой оболочки является наиболее ранней мишенью цитотоксического воздействия при мукозите, причем его повреждение происходит еще до появления каких-либо гистологических изменений в покровном эпителии [74, 89]. Высокая чувствительность эндотелиоцитов к ЦС описана ранее [101].

В последние годы получены сведения, что, помимо непосредственного цитотоксического действия на эндотелий микрососудов собственной пластинки, ЦС вызывают в нем индукцию экспрессии провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1β, ИЛ-6), участвующих в повреждении тканей [62]. Отмечена также индукция экспрессии СОХ-2 в эндотелии сосудов собственной пластинки СОПР после начала ЦСХТ (не обнаруживается в СОПР в норме), что рассматривается как признак активации воспалительного каскада,

который приводит к выработке простагландинов и повреждению тканей, в частности, путем усиления активности МПМ. СОХ-2 участвует также в стимуляции ангиогенеза [61, 63].

Гистологически на модели экспериментального мукозита показано, что в ранние сроки капилляры собственной пластинки СОПР резко расширяются и переполняются кровью. В дальнейшем обнаруживается адгезия к их стенке лейкоцитов, которые, мигрируя в окружающую ткань, образуют воспалительный инфильтрат [56, 90]. Происходит усиление проницаемости мелких сосудов, развитие отека соединительной ткани. Этому способствует также увеличение проницаемости и гидрофильности основного вещества вследствие деполимеризации его гликозаминогликанов. Растяжение СОПР приводит к ее локальным разрывам. В результате экстравазации плазма пропитывает псевдомембранозные некротические наложения на поврежденных участках СОПР, под которыми располагается легко кровоточащая лишенная эпителия поверхность [83].

По нашим данным, в ранние сроки введения ЦС отек соединительной ткани сочетается с расширением кровеносных сосудов, в дальнейшем же происходит сужение сосудов и уменьшение их числа. Снижение относительного объема сосудов микроциркуляторного русла, вероятно, свидетельствует о токсическом воздействии на них ЦС [14]. Сходная тенденция прослежена на клиническом материале при исследовании микроциркуляторного русла щеки пациентов, получающих высокие дозы ЦС: через 2–4 сут от начала терапии плотность расположения капилляров не менялась по сравнению с нормальной, через 6 и 8 сут — снижалась в 2 и 1,5 раза соответственно, а через 14 сут — почти возвращалась к исходной [71].

Сосуды микроциркуляторного русла играют исключительно важную роль в регуляции воспалительной реакции, поскольку они служат каналами, через стенку которых в собственную пластинку слизистой оболочки и эпителий мигрируют лейкоциты, ДАПК, костномозговые стромальные и гемопоэтические стволовые клетки, переносятся цитокины, факторы роста, гормоны и другие сигнальные молекулы, а также различные антимикробные вещества. В поздние сроки после завершения ЦСХТ одной из причин неполного восстановления СОПР может быть повреждение не только камбиальных клеток эпителия, но и микрососудистого русла собственной пластинки. Происходит окклюзия капилляров, утолщение стенок сосудов, вокруг которых увеличивается содержание коллагеновых волокон [83].

Синтез современных представлений о тканевых, клеточных и молекулярных механизмах развития мукозита СОПР при химиотерапии — разработка модели

Первоначальные представления о повреждении быстро обновляющегося эпителия СОПР, как единственного (или ведущего) механизма развития мукозита [25], по мере накопления изложенных выше данных сменились пониманием сложности клеточных и тканевых реакций и взаимодействий при ЦСХТ, а также важнейших молекулярных механизмов, лежащих в их основе. Крупным достижением последнего десятилетия в области изучения этих закономерностей явилась разработка модели, способной пролить свет на уникальные патобиологические особенности мукозита при ЦСХТ. В 1998 г. была предложена 4-стадийная модель развития мукозита полости рта [84], которая в дальнейшем была дополнена и преобразована в модель, включающую 5 последовательных фаз [43, 52, 53, 61, 63, 64, 86–88]. Отдельные фазы этой модели частично перекрываются во времени, а развивающееся повреждение тканей постепенно суммируется. С каждым циклом ЦСХТ закономерная последовательность клеточных и тканевых процессов повторяется.

1. *Инициация (начальная фаза, фаза тканевого повреждения)* возникает вскоре после начала ЦСХТ и связана с повреждением ДНК и нарушением ряда клеточных механизмов СОПР. ЦС индуцируют также образование токсических реактивных метаболитов кислорода, которые вызывают окислительный стресс, влияющий как на дифференцированные, так и камбиальные клетки эпителия, а также на клетки сосудов и соединительной ткани собственной пластинки СОПР.

2. *Образование сигналов-посредников* происходит как следствие первичного повреждения клеток ЦС. Активация вторых посредников, таких как керамиды и/или транскрипционные факторы (p53 и NF-κB), приводит к усилению экспрессии генов, связанных с мукотоксичностью. Нарушается естественный баланс между проапоптотическими (BAX) и антиапоптотическими (BCL-X_L) факторами. Усиленная экспрессия провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6) вызывает дополнительное повреждение ткани и гибель клеток механизмом апоптоза. Одновременно протекают процессы повреждения клеток, не связанные с первичным воздействием на ДНК, например, обусловленные керамидами (индукторами апоптоза) и литическими ферментами (МППМ). В эндотелии сосудов и фибробластах собственной пластинки СОПР происходит активация COX-2.

3. *Усиление и передача сигналов.* Активация экспрессии генов и выработки транскрипционных факторов приводит к накоплению в тканях разнообразных биологически активных молекул. Некоторые из них не только сами повреждают ткани, но и участвуют в положительных обратных связях, усугубляющих первоначальное повреждение, вызванное ЦСХТ (например, повышение выработки цитокинов вызывает дополнительную активацию NF-κB, который еще сильнее стимулирует выработку цитокинов). Возникающие в собственной пластинке СОПР повреждения усиливают первоначальные морфофункциональные нарушения в эпителии и других тканях СОПР. Так, нарастание выработки ФНО-α и других провоспалительных цитокинов макрофагами приводит к активации реакций, усугубляющих повреждение СОПР (с участием керамидов, каспаз, NF-κB), в дополнение к прямому повреждающему воздействию на ее клетки.

4. *Изъязвление и воспаление* — результат очагового разрушения тканей (спонтанного или спровоцированного микротравмами и механическими нагрузками) в условиях торможения пролиферации. Язвенная фаза мукозита имеет наиболее яркие клинические проявления. Формирование воспалительного клеточного инфильтрата в значительной мере зависит от всасывания продуктов жизнедеятельности микроорганизмов, колонизирующих поврежденную СОПР в условиях нейтропении. Микробные продукты усиливают выработку провоспалительных цитокинов за счет стимуляции моноклеарных клеток и вызывают длительную активацию NF-κB, тем самым также поддерживая механизм разрушения тканей.

5. *Заживление (фаза восстановления целостности СОПР)* наступает вслед за отменой ЦС, когда возобновляется пролиферация и дифференцировка эпителия. В эрозированных зонах заживление начинается с усиленной миграции клеток по межклеточному веществу, обеспечивающей эпителизацию слизистой оболочки. Этот процесс контролируется сигналами, исходящими из соединительной ткани собственной пластинки. Несмотря на то, что после заживления СОПР приобретает нормальные клинические признаки, она все же подверглась необратимым изменениям и отличается от нормальной рядом структурно-функциональных признаков, что ведет к повышенному риску развития мукозита при повторном воздействии ЦС.

Представленная выше модель свидетельствует о сложной системе тканевых и клеточных взаимодействий в СОПР при ЦСХТ. С учетом этих сведений хорошо известно ведущее клиническое

проявление мукозита полости рта — очаговое повреждение его эпителия (развитие язвенных поражений) — представляется лишь «верхушкой айсберга» нарушений многочисленных тканевых и клеточных механизмов, охваченных системой обратных связей, которые опосредованы адгезионными взаимодействиями, цитокинами, хемокинами, факторами роста и другими сигнальными молекулами. Выработка этих молекул, в свою очередь, контролируется разнообразными транскрипционными факторами.

Разработанная модель является теоретическим обобщением, основанным на выявлении ряда молекулярных механизмов тканевых и клеточных взаимодействий. Она постоянно обогащается новыми сведениями, раскрывающими ранее не известные молекулярные механизмы, лежащие в основе процессов повреждения и регенерации тканей СОПР. Однако, как показывают представленные сведения, на тканевом и клеточном уровне многие явления и механизмы остаются нераскрытыми, не систематизированными или изученными лишь весьма поверхностно.

В целом, анализ приведенных данных свидетельствует, что даже в условиях тяжелого повреждения тканей при ЦСХТ организм способен мобилизовать ресурсы на тканевом и клеточном уровне, в первую очередь, для предотвращения потенциально смертельной угрозы распространения микроорганизмов. Действительно, несмотря на цитотоксический эффект ЦСХТ, подавляющей пролиферацию и дифференцировку клеток, обеспечивающих защитные реакции, эпителий в значительной мере сохраняет свои барьерные свойства, а клетки, участвующие во врожденном (макрофаги, нейтрофилы) и адаптивном (лимфоциты) иммунитете, поддерживают определенный уровень защитных реакций.

Дальнейшее изучение проблемы тканевых и клеточных взаимодействий при ЦСХТ, помимо несомненного теоретического интереса для гистологов, цитологов и молекулярных биологов, имеет огромное клиническое значение, поскольку знание тканевых, клеточных и молекулярных механизмов повреждения и регенерации СОПР создает научную основу для совершенствования методов диагностики, лечения и профилактики мукозита полости рта. Уже разработаны и успешно применяются методы терапии, нацеленные на восстановление нарушенных ЦС тканевых и клеточных гомеостатических механизмов СОПР, в частности, путем использования различных факторов роста и цитокинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акопян О.Г. Влияние высокодозной химиотерапии на слизистую оболочку полости рта у больных гемобластомами: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 1997.
2. Быков В.Л. Патогенез и морфогенез кандидоза при иммунодепрессии. Арх. пат., 1990, т. 52, № 11, с. 67–70.
3. Быков В.Л. Динамика инвазивного роста *Candida albicans* в тканях хозяина. Вестн. дерматол. венерол., 1990, № 4, с. 25–28.
4. Быков В.Л. Тканевые и клеточные защитные механизмы слизистой оболочки полости рта. Морфология, 1996, т. 110, вып. 6, с. 14–24.
5. Быков В.Л. Дендритные антигенпредставляющие клетки слизистой оболочки полости рта в норме и при патологических состояниях. Арх. пат., 1997, т. 59, № 2, с. 71–75.
6. Быков В.Л. Функциональная морфология эпителиального барьера слизистой оболочки полости рта. Стоматология, 1997, № 2, с. 15–20.
7. Быков В.Л. Секреторные механизмы и секреторные продукты тучных клеток. Морфология, 1999, т. 115, вып. 2, с. 64–72.
8. Быков В.Л. Иммунокомпетентные клетки десны человека в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта. Арх. пат., 2005, т. 67, № 2, с. 51–55.
9. Быков В.Л. Гистология и эмбриология органов полости рта. 3-е изд. СПб., Сотис, 2008.
10. Быков В.Л. и Леонтьева И.В. Повреждение и репаративная регенерация эпителия слизистой оболочки полости рта при воздействии цитостатиков (тканевые, клеточные и молекулярные механизмы). Морфология, 2011, т. 139, вып. 2, с. 7–17.
11. Быков В.Л., Леонтьева И.В. и Исеева Е.А. Морфофункциональные изменения эпителия слизистой оболочки полости рта и пищевода при воздействии цитостатика. Морфология, 2010, т. 137, вып. 4, с. 42–43.
12. Быков В.Л. и Пахомова Е.Н. Морфогенез кандидоза слизистых оболочек при введении иммунодепрессантов. Арх. пат., 1990, т. 52, № 1, с. 28–31.
13. Исеева Е.А. и Быков В.Л. Морфофункциональные изменения пищевода при воздействии цитостатика. Морфология, 2006, т. 130, вып. 6, с. 62–67.
14. Леонтьева И.В. Реакция тучных клеток и сосудистого русла слизистой оболочки полости рта на введение цитостатика. Морфология, 2010, т. 137, вып. 4, с. 113.
15. Леонтьева И.В. и Быков В.Л. Реакция системы тучных клеток слизистой оболочки полости рта на введение цитостатиков. Учен. записки СПбГМУ им. И.П. Павлова, 2010, т. 17, № 4, с. 34–38.
16. Леонтьева И.В. и Быков В.Л. Морфофункциональная характеристика эпителия слизистой оболочки полости рта при введении цитостатика и после его отмены. Морфология, 2011, т. 139, вып. 1, с. 52–59.
17. Пахомова Е.Н. и Быков В.Л. Взаимодействие макрофагов с *Candida albicans* при иммунодепрессии. Журн. микробиол., 1994, № 1, с. 14–16.
18. Пахомова Е.Н., Полякова М.И., Быков В.Л. и Караев З.О. Влияние цитостатиков и кортикостероидов на фагоцитарную и фунгицидную активность нейтрофильных гранулоцитов. Журн. микробиол., 1991, № 2, с. 66–68.

19. Adrian R.M., Hood A.F. and Skarin A.T. Mucocutaneous reactions to antineoplastic agents. *CA Cancer J. Clin.*, 1980, v. 30, p. 143–157.
20. Ailor S.K. and Miles S.C. Dermatologic toxicity (Chapter 15). In: *The Chemotherapy Source Book*. 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008, p. 136–147.
21. Akpek G., Knight R.D. and Wright D.G. Use of oral mucosal neutrophil counts to detect the onset and resolution of profound neutropenia following high-dose myelosuppressive chemotherapy. *Am. J. Hematol.*, 2003, v. 72, № 1, p. 13–19.
22. Ali A. and Mehta S. Alopecia. In: *Medical Care of Cancer Patients*. Chapter 63. Shelton (CT), BC Decker Inc., 2009, p. 602–609.
23. Allam J.P., Stojanovski G., Friedrichs N. et al. Distribution of Langerhans cells and mast cells within the human oral mucosa: new application sites of allergens in sublingual immunotherapy? *Allergy*, 2008, v. 63, № 6, p. 720–727.
24. Baker D.G. The radiobiological basis for tissue reactions in the oral cavity following therapeutic x-irradiation. A review. *Arch. Otolaryngol.*, 1982, v. 108, p. 21–24.
25. 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.
26. Barrett A.W., Cruchley A.T. and Williams D.M. Oral mucosal Langerhans' cells. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 1996, v. 7, № 1, p. 36–58.
27. Bernhardson B.M., Tishelman C. and Rutqvist L.E. Chemosensory changes experienced by patients undergoing cancer chemotherapy: a qualitative interview study. *J. Pain Symptom Manag.*, 2007, v. 34, № 4, p. 403–412.
28. Blijlevens N.M.A., Donnelly J.P. and De Pauw B.E. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. *Bone Marrow Transplant.*, 2000, v. 25, p. 1269–1278.
29. Bronson R.E., Treat J.A. and Bertolami C.N. Fibroblastic subpopulations in uninjured and wounded rabbit oral mucosa. *J. Dent. Res.*, 1989, v. 68, № 1, p. 51–58.
30. Bültingslōwen I., Carlsson G., Gustavsson B. and Jontell M. Effects of 5-fluorouracil on mitogen-induced costimulatory capacity of accessory cells from rat oral mucosa and dental pulp. *J. Oral Pathol. Med.*, 2001, v. 30, № 6, p. 362–367.
31. Bültingslōwen 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.
32. Bykov V.L. Velocity of *Candida albicans* invasion into host tissues. *Mycoses*, 1991, v. 34, p. 293–296.
33. Canady J.W., Johnson G.K. and Squier C.A. Measurement of blood flow in the skin and oral mucosa of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*) using laser doppler flowmetry. *Comp. Biochem. Physiol. (Part A: Physiology)*, 1993, v. 106, № 1, p. 61–63.
34. Chiang C.P., Wu H.Y., Liu B.Y. et al. Quantitative analysis of immunocompetent cells in oral submucous fibrosis in Taiwan. *Oral Oncol.*, 2002, v. 38, № 1, p. 56–63.
35. Colasante A., Rosini S., Piattelli A. et al. Distribution and phenotype of immune cells in normal human gingiva: active immune response versus unresponsiveness. *J. Oral Pathol. Med.*, 1992, v. 21, p. 12–16.
36. Cutler C.W. and Jotwani R. Dendritic cells at the oral mucosal interface. *J. Dent. Res.*, 2006, v. 85, № 8, p. 678–689.
37. de Koning B.A.E., van Dieren J.M., Lindenbergh-Kortleve D.J. et al. Contributions of mucosal immune cells to methotrexate-induced mucositis. *Int. Immunol.*, 2006, v. 18, № 6, p. 941–949.
38. Delima A.J. and Van Dyke T.E. Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontol* 2000, 2003, v. 31, p. 55–76.
39. Enoch S., Peake M.A., Wall I. et al. 'Young' oral fibroblasts are geno/phenotypically distinct. *J. Dent. Res.*, 2010, v. 89, № 12, p. 1407–1413.
40. Farahani S.S., Navabazam A. and Ashkevari F.S. Comparison of mast cells count in oral reactive lesions. *Pathol. Res. Pract.*, 2010, v. 206, № 3, p. 151–155.
41. Figdor C.G. Molecular characterization of dendritic cells operating at the interface of innate of acquired immunity. *Pathol. Biol.*, 2003, v. 51, p. 61–63.
42. Förtsch D., Röllinghoff M. and Stenger S. IL-10 converts human dendritic cells into macrophage-like cells with increased antibacterial activity against virulent *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Immunol.*, 2000, v. 165, p. 978–987.
43. Gibson R.J., Bowen J.M. and Keefe D.M.K. Technological advances in mucositis research: New insights and new issues. *Cancer Treat. Rev.*, 2008, v. 34, p. 476–482.
44. 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.
45. Graham 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.
46. Guillot B., Bessis D. and Dereure O. Mucocutaneous side effects of antineoplastic chemotherapy. *Expert Opin. Drug Saf.*, 2004, v. 3, № 6, p. 579–587.
47. Hassell T.M. and Stanek E.J. Evidence that healthy human gingiva contains functionally heterogeneous fibroblast subpopulations. *Arch. Oral Biol.*, 1983, v. 28, p. 617–625.
48. Jotwani R. and Cutler C.W. Multiple dendritic cell (DC) subpopulations in human gingiva and association of mature dendritic cells with CD4+T-cells in situ. *J. Dent. Res.*, 2003, v. 82, p. 736–741.
49. Kamil N., Kamil S., Ahmed S.P. et al. Toxic effects of multiple anticancer drugs on skin. *Pak. J. Pharm. Sci.*, 2010, v. 23, № 1, p. 7–14.
50. Klein-Szanto A.J. and Schroeder H.E. Architecture and density of the connective tissue papillae of the human oral mucosa. *J. Anat.*, 1977, v. 123, Pt. 1, p. 93–109.
51. Koppel R.A. and Boh E.E. Cutaneous reactions to chemotherapeutic agents. *Am. J. Med. Sci.*, 2001, v. 321, p. 327–335.
52. Lalla R.V., Peterson D.E., Brennan M.T. and Schubert M.M. Oral Toxicity. In: *The Chemotherapy Source Book*. 4th Edn. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2008, p. 115–135.
53. Lalla R.V., Sonis S.T. and Peterson D.E. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent. Clin. North Am.*, 2008, v. 52, № 1, p. 61–77.
54. Lebediger M. and Lehner T. Characterization of mononuclear cells in the human oral mucosa. *Arch. Oral Biol.*, 1981, v. 26, № 12, p. 1041–1049.
55. Lee H.G. and Eun H.C. Differences between fibroblasts cultured from oral mucosa and normal skin: implication to wound healing. *J. Dermatol. Sci.*, 1999, v. 21, p. 176–182.

56. 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.
57. 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.
58. Lindhe J., Karring T. and Araujo M. Anatomy of the periodontium. In: *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Oxford, Blackwell Munksgaard, 2003, p. 3–49.
59. 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. Oral Med. Oral Pathol.*, 1979, v. 48, № 1, p. 21–28.
60. 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.
61. Logan R.M. The role of pro-inflammatory cytokines in cancer treatment-induced alimentary tract mucositis: pathobiology, animal models and cytotoxic drugs. PhD Thesis, The University of Adelaide, Australia, 2008.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Lombardi T., Hauser C. and Budtz-Jorgensen E. Langerhans cells: structure, function, and role in oral pathological conditions. *J. Oral Pathol. Med.*, 1993, v. 22, p. 193–202.
67. Mackal C.L. T-cell immunodeficiency following cytotoxic antineoplastic therapy: a review. *The Oncologist*, 1999, v. 4, p. 370–378.
68. Mackintosh J.A. The antimicrobial properties of melanocytes, melanosomes and melanin and the evolution of black skin. *J. Theor. Biol.*, 2001, v. 211, № 2, p. 101–113.
69. Manakova S., Puttonen K.A., Raasmaja A. et al. Ara-C induces apoptosis in monkey fibroblast cells. *Toxicol. In Vitro.*, 2003, v. 17, p. 367–673.
70. McElroy T.H. Infection in the patient receiving chemotherapy for cancer: oral considerations. *J. Am. Dent. Assoc.*, 1984, v. 109, № 3, p. 454–456.
71. Milstein D.M., te Boome L.C., Cheung Y.W. et al. Use of sidestream dark-field (SDF) imaging for assessing the effects of high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation on oral mucosal microcirculation in myeloma patients. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 2010, v. 109, № 1, p. 91–97.
72. Morelli J.G. and Norris D.A. Influence of inflammatory mediators and cytokines on human melanocyte function. *J. Invest. Dermatol.*, 1993, v.100, 2 Suppl., p. 191S–195S.
73. O'Brien S.N., Blijlevens N.M.A., Mahfouz T.H. and Anaissie E.J. Infections in patients with hematological cancer: recent developments. In: *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2003, p. 438–472.
74. Paris F., Fuks Z., Kang A. et al. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science*, 2001, v. 293, № 5528, p. 293–297.
75. 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, p. 1075–1080.
76. Pistorius A., Willershausen B. and Callaway A. Effects of selected immunosuppressive drugs on prostaglandin release, protein synthesis and cell proliferation in human gingival fibroblasts and on the growth of plaque bacteria. *Eur. J. Med. Res.*, 2003, v. 8, № 1, p. 25–32.
77. Puxeddu A., Piliponsky M., Bachelet I. and Levi-Schaffer F. Mast cells in allergy and beyond. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2003, v. 35, № 12, p. 1601–1607.
78. Rao S.P., Potnis A.V., Sobrinho T.C. et al. Pigmentation of the tongue after treatment with adriamycin. *Cancer Treat. Rep.*, 1976, v. 60, p. 1402–1404.
79. Renggli H.H. Phagocytosis by crevicular neutrophils. In: *The Borderland Between Caries and Periodontal Disease*. London, Acad. Press, 1977, p. 211–222.
80. Schenk P. Melanocyten, Langerhanssche und Merckelsche Zellen in oralen Epithelien. *Acta Otolaryngol.*, 1975, Bd. 80, № 3–4, S. 301–311.
81. Schiött C.R. and Loe H. The origin and variation in number of leukocytes in the human saliva. *J. Periodontal. Res.*, 1970, v. 5, p. 36–41.
82. Scully C. Phagocytic and killing activity of human blood, gingival crevicular, and salivary polymorphonuclear leukocytes for oral streptococci. *J. Dent. Res.*, 1982, v. 61, № 5, p. 636–639.
83. Sonis S.T. Oral complications. In: *Cancer Medicine*. Baltimore, Lippincott, 1997, p. 3255–3264.
84. 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.
85. 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.
86. Sonis S.T. The pathobiology of mucositis. *Nat. Rev. Cancer*, 2004, v. 4, № 4, p. 277–284.
87. Sonis S.T. New thoughts on the initiation of mucositis. *Oral Dis.*, 2010, v. 16, № 7, p. 597–600.
88. 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, v. 100 (Suppl.), № 9, p. 1995–2025.
89. 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.

90. 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.
91. Squier C.A. and Hill M.W. Oral Mucosa. In: *Oral Histology: Development, Structure and Function*. 4th edn. St. Louis, Mosby-Year Book Inc, 1994, p. 389–431.
92. Squier C.A. and Nanny D. Measurement of blood flow in the oral mucosa and skin of the rhesus monkey using radiolabelled microspheres. *Arch. Oral Biol.*, 1985, v. 30, № 4, p. 313–318.
93. Stefanelli C., Tantini B., Fattori M. et al. Caspase activation in etoposide-treated fibroblasts is correlated to ERK phosphorylation and both events are blocked by polyamine depletion. *FEBS Lett.*, 2002, v. 527, p. 223–228.
94. Susser W.S., Whitaker-Worth D.L. and Grant-Kels J.M. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1999, v. 40, № 3, p. 367–398.
95. Tsatmali M., Ancans J. and Thody A.J. Melanocyte function and its control by melanocortin peptides. *J. Histochem. Cytochem.*, 2002, v. 50, p. 125–133.
96. Vancoillie G., Lambert J. and Nayaert J.M. Melanocyte biology and its implications for the clinician. *Eur. J. Dermatol.*, 1999, v. 9, № 3, p. 241–251.
97. van Loon L.A., Krieg S.R., Davidson C.L. and Bos J.D. Quantification and distribution of lymphocyte subsets and Langerhans cells in normal human oral mucosa and skin. *J. Oral Pathol. Med.*, 1989, v. 18, p. 197–201.
98. Walker D.M. Oral mucosal immunology: an overview. *Ann. Acad. Med. Singapore*, 2004, v. 33 (Suppl.), p. 27S–30S.
99. Walsh L.J. Mast cells and oral inflammation. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 2003, v. 14, № 3, p. 188–198.
100. Walsh L.J., Kaminer M.S. and Lazarus G.S. Role of laminin in localization of human dermal mast cells. *Lab. Invest.*, 1991, v. 65, p. 433–440.
101. Watts M.E., Woodcock M., Arnold S. and Chaplin D.J. Effects of novel and conventional anti-cancer agents on human endothelial permeability: influence of tumour secreted factors. *Anticancer Res.*, 1997, v. 17, p. 71–75.
102. 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.
103. Willoughby S.G., Hopps R.M. and Johnson N.W. Changes in the rate of epithelial proliferation of rat oral mucosa in response to acute inflammation induced by turpentine. *Arch. Oral Biol.*, 1986, v. 31, № 3, p. 193–199.
104. Wright D.G., Meierovics A.I. and Foxley J.M. Assessing the delivery of neutrophils to tissues in neutropenia. *Blood*, 1986, v. 67, p. 1023–1030.
105. 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.
106. 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 15.02.2011

TISSUE AND CELL INTERACTIONS IN THE ORAL MUCOSA AFTER CYTOSTATIC DRUGS ADMINISTRATION

V.L. Bykov and I.V. Leontiyeva

In the preceding work («Morphology», 2011, issue 2), the regularities of oral mucosal (OM) epithelium injury after the cytostatic drug (CSD) treatment and its further regeneration, were reviewed. This paper presents the systematized summary of current literature data and the authors' own findings on the regularities of CSD effect on non-epithelial OM cell populations and their interactions with each other and the epithelium. The changes of intraepithelial tissue homeostasis, associated with CSD effect on intraepithelial lymphocytes, granulocytes, dendritic antigen presenting cells and melanocytes, interacting with epitheliocytes, are described. The data are presented, indicating that along with the epithelium, the cell populations of lamina propria and submucosal connective tissue, as well as the small blood vessels, are important targets of CSD in the OM tissues. The concept of a unifying model, describing tissue, cellular and molecular mechanisms of the oral mucositis development after CSD treatment, is reviewed.

Key words: *oral cavity, oral mucosa, regeneration, mucositis, cytostatic drugs*

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