

УДК: 616.31–074

## ЭПИТЕЛИОЦИТЫ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ КАК МАРКЕРЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

© 2013 г. Гасюк Н. В., Бойченко О. Н., Герасименко С. Б.

*В статье приведены литературные данные о современных представлениях роли эпителиоцитов полости рта как маркеров состояния организма человека, которые показывают, что хронический очаг воспаления в пародонте является входными воротами для инфекции и способен инфицировать не только ткани челюстно-лицевой области, но и привести до инфицирования всего организма, способствуя формированию очагов хронической инфекции и интоксикации в органах различных систем.*

**Ключевые слова:** микрофлора, пародонтит, организм, полиморфизм.

**Введение.** Результаты эпидемиологических и клинических исследований последних лет показывают наличие взаимосвязи между патологией сердечно-сосудистой системы и персистирующими бактериальными инфекциями или клиническими состояниями из воспалительными заболеваниями тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта.

В последние годы достижения науки и практической стоматологии ознаменовались значительным повышением интереса к «нетрадиционным функциям» эпителия слизистых оболочек. Это связано с признанием его координирующей позиции в реакциях, стыкующих механизмы неспецифического и специфического иммунитета, в инициации и стабилизации воспалительных процессов, занимающих центральное место в патологии пищеварительного, респираторного и урогенитального тракта [1].

Эпителиоциты слизистых оболочек конститутивно экспрессируют, а при активации усиливают секрецию цитокинов (провоспалительных цитокинов, хемокинов, ростовых, дифференциационных и гемопоэтических факторов), эйкозаноидов, оксида азота, эндотелинов и других пептидных медиаторов, ингибиторов провоспалительных агентов, цитокиновых рецепторов, молекул главного комплекса гистосовместимости и межклеточных взаимодействий [2].

Эти цитоспецифические свойства, дают возможность взаимодействия и кооперации эпителиоцитов с «профессиональными» индукторами и эффекторами воспаления и иммунитета. Это связано с тем, что, находясь под прицелом экзогенных и эндогенных факторов, эпителиоциты слизистых оболочек способны менять свой функциональный статус, включаясь в формирование порочных кругов, поддерживающих хроническую патологию в системе слизистых оболочек.

**Цель исследования.** Проанализировать литературные данные, дающие возможность рассматривать эпителиальные клетки полости рта в качестве субстрата молекулярно-генетических исследований.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Являясь частью системы слизистых оболочек, буккальный эпителий сохраняет элементы ее активной позиции во взаимоотношениях из раздражающими факторами, исходящими из внешней и внутренней среды. Это позволяет использовать его для изучения физиологии и реактивности слизистых оболочек, в том числе в качестве индикатора местных и общих нарушений гомеостаза. Как и другие эпителиоциты, буккальные клетки способны продуцировать ряд цитокинов и хемокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ИЛ-18 и  $\gamma$ -интерферон), простагландины ПГ-Е2 и лейкотриены ЛТ-В4, экспрессировать антигенпредставляющие (HLA-1, HLA-2), коадгезивные (CD54) и костимулирующие (CD40) молекулы. Их образование зависит от функционального состояния клеток, меняясь под влиянием различных воздействий.

Опыты W. Mannhardt [3] показали, что буккальные эпителиоциты способны усиливать секрецию ПГ-Е2 и повышать уровень внутриклеточного кальция при сокультивировании с живыми штаммами *E. coli*. Наличие в буккальных эпителиоцитах катионных пептидов со свойствами дифензинов документировано прямыми гистохимическими и функциональными анализами.

S. Ellmerich в своих работах [4] показал синтез ИЛ-8 (одного из самых мощных хемоаттрактантов для нейтрофилов) при адгезии на буккальных эпителиоцитах человека *Streptococcus bovis*; такой же эффект получен при воздействии антигенов, экстрагированных из клеточной стенки *S. bovis*.

Буккальные эпителиоциты чувствительны к действию интерферонов и по данным Y.K. Smith [5], конститутивно экспрессируют гены для ИЛ-8, инкубация с  $\alpha$ -интерфероном сопровождалась повышением уровня РНК-транскриптов для ИЛ-8. Эти авторы обнаружили, что инкубация буккальных эпителиоцитов с  $\alpha$ - и  $\beta$ -интерферонами сопровождается усилением экспрессии гена для ISG-15.

M. Rouabhia [6] наблюдали это в опытах с буккальными клетками, зараженными *C. albicans*. Секреции  $\gamma$ -интерферона (она наблюдалась в ранней фазе инфицирования) способствовало появление активной формы ИЛ-18, индуктора  $\gamma$ -интерферона. Его мРНК и белок-предшественник конститутивно экспрессируются оральными эпителиоцитами, но активная форма образуется при условии адекватной стимуляции и ассоциирована с ИЛ-1 $\beta$ -конвертирующей протеазой. Стимуляция липополисахаридом была достаточной для активации ИЛ-18, но не вызывала продукции  $\gamma$ -интерферона.

Подобно другим эпителиоцитам, функциональный статус буккальных клеток зависит от степени их зрелости. В составе многослойного плоского эпителия, буккальные эпителиоциты находятся на разных стадиях морфо-

функциональной дифференцировки – от малодифференцированных предшественников в базальном слое (они обеспечивают регенерацию эпителия) до высокоспециализированных клеток, которые по мере дифференцировки смещаются в поверхностные слои, подвергаясь десквамации. Часть из них имеют признаки кератинизации. Дифференцировочные и пролиферативные процессы, а также функциональные параметры зрелых клеток регулируются факторами местного и центрального происхождения. Отсюда не удивительно, что состояние клеток орального (в частности, буккального) эпителия отражает характер дестабилизационных процессов на местном и системном (дистантном) уровнях.

Изменения дифференцировки эпителия, регистрируемые морфологически (размер клеток, характер ядер и гранул, признаки цитолиза) и электрокинетически (электроподвижность ядер), предложено учитывать при скрининговой оценке состояния здоровья, стрессирующих воздействий, вредных факторов внешней среды, соматической патологии, биологического возраста человека.

Буккальные эпителиоциты могут быть индикатором нарушений орального, в том числе слюварного гомеостаза.

Изменение дифференцировки буккальных эпителиоцитов наблюдается при воспалительных заболеваниях пародонта и слизистой оболочки полости рта.

G. Davis и R.G. Gibbons [7] отметили значительное снижение остатков сиаловой кислоты на поверхности буккальных клеток у больных гингивитом. Реактивность буккальных эпителиоцитов (клетки буккальной карциномы) предложено использовать для изучения агрессивности стоматологических материалов. В опытах G. Schmalz [8] инкубация буккальных клеток с хлоридами никеля, кобальта и палладия, а также триэтиленгликолдиметакрилатом сопровождалась многократным усилением секреции ПГ-E2, ИЛ-6 и ИЛ-8; наиболее информативной была индукция ИЛ-6. Образование цитокинов стимулировали нетоксичные или низкотоксичные дозировки препаратов; повышение секреции ПГ-E2 коррелировало с цитотоксическим эффектом.

Влияние гормонального фона на адгезивность буккального эпителия отмечено у женщин во время менструального цикла: наиболее активное прикрепление кандидозных клеток к эпителиоцитам наблюдалось в фолликулярную фазу цикла. Это (как и действие кортикостероидов) может быть связано с усилением кератинизации (ороговения) клеток под влиянием эстрогенных гормонов. По данным D.W. Williams [9], именно кератинизированные буккальные клетки обладают максимальной способностью адгезировать *C. albicans*. Впрочем, усиление кератинизации – не единственное изменение буккального эпителия во время гормональных перестроек, и механизмы его функциональных модификаций могут быть сложнее.

Колебания адгезивности буккальных клеток возможны и в отношении бактерий. Они могут быть результатом изменений рецепторов клеток в ходе

эпителиальной дифференцировки, конкурентных взаимодействий между микроорганизмами, влияния продуктов секрета ротовой полости.

Повышение адгезивных характеристик буккальных клеток для широкого спектра бактерий и *C. albicans* по нашему мнению возможно у курильщиков [10].

Обладая чувствительностью к различным экзогенным и эндогенным воздействиям, буккальные эпителиоциты подвергаются функциональным изменениям при различных нарушениях локального и системного гомеостаза. С точки зрения микробиоценозов, ротовая полость разделена на несколько экологических ниш, и буккальные клетки являются одной из них, не менее дискретной, чем, эпителиоциты зева, дисбактериоз которого предложено вывести в самостоятельную клинко-микробиологическую категорию [11].

Клиническая информативность «цитоспецифичности буккального и сулькулярного эпителия отмечена в ряде собственных исследований и в работах, проведенных по нашей инициативе [12,13]. В литературе предложено два показателя естественная колонизация буккальных эпителиоцитов и степень их адгезивности для *C. albicans*. Индекс естественной колонизации оказался полезным и универсальным индикатором в педиатрической практике, позволяющим судить об активности и прогнозе различных заболеваний, в том числе аллергической и инфекционной природы. Резистентность буккальных клеток к *Candida albicans* меняется более избирательно. Эти наблюдения свидетельствуют о реактивности эпителия слизистых оболочек в общей системе гомеостаза, что позволяет использовать наиболее доступные из его элементов (в частности, буккальные эпителиоциты) в клинко-лабораторной практике. В дальнейших наших работах планируется изучить колонизацию сулькулярного эпителия в норме и при патологических процессах и рассмотреть патогенетические механизмы возникновения воспалительных заболеваний тканей пародонта через полиморфизм ядерного фактора транскрипции NFκB1, который контролирует экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла.

**Выводы:** анализируя источники литературы считаем целесообразным рассматривать эпителиоциты слизистой оболочки полости рта стратегически важным звеном в возникновении воспалительных процессов тканей пародонта и предметом молекулярно-генетических исследований в пародонтологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Rastogi D. Host-bacterial interactions in the initiations of inflammation / D.Rastogi, A.G. Rather, A. Prince / Paediatr. Respir. Rev // 2001. – № 2. – P. 245-252.
2. Interleukin 12 p40 production by barrier epithelial cells during airway inflammation / Walter M.J., Kajiwara N., Karanja P., Castro M., Holtzman M.J. // J. Exp. Med. – 2001. – № 3, P. 339-351.

3. The interaction of mucosal epithelial cells with E.coli bacteria enhances the intraepithelial calcium flux and the release of prostaglandin E2. *Int Urogynecol / Mannhardt W., Beutel K., Habermehl P., Knuf M., Zepp F. // J. Pelvic. Floor. Dysfunct. – 1999. – № 10. – P. 308-315.*
4. Ellmerich S. Production of cytokines by monocytes, epithelial and endothelial cells activated by *Streptococcus bovis* / S. Ellmerich, N. Djouder, M. Scholler // *Cytokine. – 2000. – № 12. – P. 26-31.*
5. Smith J.K. Effect of interferon alpha on HLA-DR expression by human buccal epithelium / J.K. Smith, D.S. Chi, G. Krishnaswamy // *Arch. Immunol. Ther. Exp. – 1996. – №4. – P. 83-88.*
6. Interleukin-18 and gamma interferon production by oral epithelial cells in response to exposure to *Candida albicans* or lipopolysaccharide stimulation / Rouabhia M., Ross G., Page N., Chakir J. // *Infect. Immun. – 2002. – № 7. – P. 773-780.*
7. Davis G. Accessible sialic acid content of oral epithelial cells from healthy and gingivitis subjects / G. Davis, R.G. Gibbons // *J. Periodontal. Res. – 1990, № 25, P. 250-253.*
8. Schmalz G. Release of prostaglandin E-2, IL-6 and IL-8 from human oral epithelial culture models after exposure to compounds of dental materials / G. Schmalz, H. Schweiki, K.A. Hiller // *Eur. J. Oral. Sci. – 2000. – №108. – P. 442-448.*
9. Adherence of *Candida albicans* to oral epithelial cells differentiated by Papanicolaou staining / Williams D.W., Walker R., Lewis M., Allison R.T., Potts A.J. // *J. Clin Pathol. – 1999. – №52. – P. 529-531.*
10. Yanagita M. IL-15 up-regulates I NOS expression and NO production by gingival epithelial cells / M. Yanagita, Y. Shimabucuro, T. Nozaki // *Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2002. – № 7. – P. 329-334.*
11. Eberhard J. Leucotriene A(4)-hydrolase expression and leucotriene B(4) levels in chronic inflammation of bacterial origin: immuno-histochemistry and reverse-phase high-performance liquid chromatography analysis of oral mucosal epithelium / J. Eberhard, S. Jepsen, M. Tiemann // *Virchows. Arch. – 2002. – №. 4. – P. 627-634.*
12. Петрушанко Т.А. Морфологічна характеристика клітинного складу порожнини рота вагітних в нормі та при запаленні / Т.А. Петрушанко, Л.И. Островская, Н.В. Гасюк // *Світ медицини и биології. – 2009. – № 4. – С. 131-137.*
13. Гасюк Н.В. Морфофункціональна організація десни в нормі и при воспалении: дис. на соискание учен. степени кандидата мед. наук: спец. 14.03.09. «Гистология, цитология, эмбриология» / Н. В. Гасюк, 2009. – Симферополь, 2009. – С. 87-100.

## EPITHELIOCYTE MOUTH AS MARKERS OF MOLECULAR GENETIC RESEARCH

Gasyuk N.V., Bojchenco O.N., Gerasimenko S.B.

The article presents the literature dates on the current understanding the role of oral epithelial cells as a marker of the human condition that the shows that chronic inflammation in periodontal tissues, hearth is the gateway for infection and infect not only tissue of maxillofacial region, but also lead to infection of the whole organism , contributing to the formation of chronic infection and intoxication in the bodies of the various systems.

**Key words:** flora, periodontitis, organism polymorphism.

Адрес для переписки: 3600, Украина Полтава,  
улица Зеньковская 11/31, кв.68

Электронный адрес: [gasyuk.natasha@mail.ru](mailto:gasyuk.natasha@mail.ru)

Гасюк Наталия Владимировна, к.мед.н., ассистент кафедры терапевтической стоматологии ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия»;

Бойченко Ольга Николаевна ассистент кафедры терапевтической стоматологии ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия»;

E-mail: [gasyuk.natasha@mail.ru](mailto:gasyuk.natasha@mail.ru), тел. (моб.) +38050 5070990.

Поступила в редакцию 7.05.2013.