

УДК 611.313.018.7:599.323.4
DOI: 10.56871/RBR.2025.95.57.004

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕЛЕЗИСТОГО ЭПИТЕЛИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ВВЕДЕНИИ ЦИТОСТАТИКА

© Ирина Валерьевна Леонтьева¹, Виолетта Валерьевна Кулаева¹, Елена Анатольевна Исеева¹,
Наталья Рафаиловна Карелина², Линард Юрьевич Артюх³, Анна Александровна Леонтьева¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова.
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский медико-социальный институт. 195272, г. Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 72А,
Российская Федерация

³ Городская Мариинская больница. 191014, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56, Российская Федерация

Контактная информация: Ирина Валерьевна Леонтьева — к.м.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии.
E-mail: liv1706@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5273-6859> SPIN: 8377-1491

Для цитирования: Леонтьева И.В., Кулаева В.В., Исеева Е.А., Карелина Н.Р., Артюх Л.Ю., Леонтьева А.А. Морфофункциональная характеристика железистого эпителия слизистой оболочки полости рта при введении цитостатика. Российские биомедицинские исследования. 2025;10(1):38–42. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.95.57.004>

Поступила: 20.01.2025

Одобрена: 05.03.2025

Принята к печати: 09.04.2025

Резюме. Введение. Цитостатические препараты, применяемые в онкологической практике, оказывают системное воздействие на организм, в том числе и на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, побочными эффектами которых являются стоматит и мукозит, затрудняющие проведение лечения. **Цель исследования** — экспериментальное изучение повреждающего действия цитостатических препаратов на железистый эпителий слизистой оболочки полости рта и оценка обратимости этих изменений. **Материалы и методы.** Эпителий малых слюнных желез языка исследовали у 20 половозрелых белых мышей после внутрибрюшинного введения цитостатического препарата циклофосфана в дозе 400 мг/кг массы тела течение 5 дней. Животным контрольной группы (20 животных) через те же промежутки времени вводили изотонический раствор натрия хлорида. Материал получали через 24 часа после последнего введения препарата, а также с целью изучения обратимости изменений, через 20 суток. Применяли гистологический и гистохимический методы. Гистохимические исследования выявляли активность фермента сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в эпителиоцитах концевых отделов малых слюнных желез, содержание суммарных белков в сероцитах, а также содержание гликопротеинов и глюкозаминогликанов в мукоцитах. **Результаты.** Воздействие циклофосфана приводило к снижению активности СДГ в сероцитах и мукоцитах, уменьшению концентрации белков в сероцитах, угнетению синтеза гликопротеинов и глюкозаминогликанов в мукоцитах. Нарушения были обратимыми, и показатели вернулись к контрольным значениям в конце эксперимента. **Выводы.** Терапия цитостатиками вызывает повреждение железистого эпителия слизистой оболочки полости рта, которое выражается в угнетении метаболических и синтетических процессов. Сероциты более чувствительны к цитотоксическому действию, чем мукоциты. На фоне прекращения терапии наблюдалась высокая степень регенерации железистого эпителия слизистой оболочки полости рта.

Ключевые слова: полость рта, слизистая оболочка, железистый эпителий, малые слюнные железы, циклофосфан



DOI: 10.56871/RBR.2025.95.57.004

MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THE GLANDULAR EPITHELIUM OF THE ORAL MUCOSA DURING CYTOSTATIC THERAPY

© Irina V. Leontieva¹, Violetta V. Kulaeva¹, Yelena A. Iseeva¹, Natalia R. Karelina²,
Linard Yu. Artyukh³, Anna A. Leontieva¹

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg 197022 Russian Federation

² Saint Petersburg Medical and Social Institute. 72 lit. A Kondratievsky ave., Saint Petersburg 195271 Russian Federation

³ City Mariinsky Hospital. 56 Liteyny ave., Saint Petersburg 191014 Russian Federation

Contact information: Irina V. Leontieva— Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology. E-mail: liv1706@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5273-6859> SPIN: 8377-1491

For citation: Leontieva IV, Kulaeva VV, Iseeva YeA, Karelina NR, Artyukh LYu, Leontieva AA. Morphofunctional characteristics of the glandular epithelium of the oral mucosa during cytostatic therapy. Russian Biomedical Research. 2025;10(1):38–42.

DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.95.57.004>

Received: 20.01.2025

Revised: 05.03.2025

Accepted: 09.04.2025

Abstract. Introduction. Cytostatic drugs used in oncological practice have a systemic effect on the body, including on the mucous membranes of the gastrointestinal tract, the side effects of which are stomatitis and mucositis, which complicate treatment. **Objective** — experimental study of the damaging effect of cytostatic drugs on the glandular epithelium of the oral mucosa and assessment of the reversibility of these changes. **Materials and methods.** The epithelium of the minor salivary glands of the tongue was studied on 20 mature white outbred mice after intraperitoneal administration of the cytostatic drug cyclophosphamide at a dose of 400 mg/kg body weight for 5 days. Animals in the control group (20 mice) were injected with isotonic sodium chloride solution at the same frequency. The material was obtained 24 hours and 20 days after the last injection of the drug. Histological and histochemical methods were used. Histochemical studies revealed the activity of the enzyme succinate dehydrogenase in the epithelial cells of the secretory portions of the minor salivary glands, the content of total proteins in serocytes, and the content of glycoproteins and glucosaminoglycans in mucocytes. **Results.** Exposure to cyclophosphamide led to a decrease in the activity of cyclophosphamide in serocytes and mucocytes, a decrease in the concentration of proteins in serocytes, and inhibition of the synthesis of glycoproteins and glucosaminoglycans in mucocytes. The changes were reversible. **Conclusions.** Cytostatic therapy causes damage to the glandular epithelium of the oral mucosa, which is expressed in the suppression of metabolic and synthetic processes. Serocytes are more sensitive to cytotoxic action than mucocytes. There was a high degree of regeneration of the glandular epithelium of the oral mucosa after the withdrawal of the cytostatic drug.

Keywords: oral cavity, mucous membrane, glandular epithelium, minor salivary glands, cyclophosphamide

ВВЕДЕНИЕ

Цитостатические препараты, применяемые в онкологической практике [1, 2], оказывают системное воздействие на организм, в том числе и на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта [3–5]. Побочные эффекты, такие как стоматит и мукозит, являются частым осложнением химиотерапии, значительно снижающим качество жизни пациентов и затрудняющим проведение лечения. При повреждении слизистой оболочки полости рта развивается ксеростомия, которая доставляет пациентам физический дискомфорт, а также приводит к нарушению надэпителиальных защитных механизмов слизистой оболочки полости рта (СОПР), что способствует развитию инфекционных процессов. Малые слюнные железы полости рта, как правило, располагаются в подслизистой основе. Различают белковые, слизистые и смешанные малые слюнные железы. Белковые концевые отделы образованы сероцитами, слизистые концевые отделы — мукоцитами, смешанные концевые отделы содержат мукоциты и сероциты [6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель работы — экспериментальное изучение повреждающего действия цитостатических препаратов на железистый эпителий слизистой оболочки полости рта (СОПР) и оценка обратимости этих изменений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В опыте использовали 40 самок белых беспородных мышей с массой тела 23–25 г. Животным экспериментальной группы (20 мышей) каждые 48 часов внутрибрюшинно вводили цитостатик алкилирующего ряда циклофосфан (ЦФ, ЛЭНС-Фарм, Россия) в дозе 400 мг/кг массы тела в течение 1–5 сут. Животным контрольной группы (20 мышей) с той же периодичностью вводили изотонический раствор хлорида натрия. Объектом исследования являлись малые слюнные железы языка. Материал от животных (язык) получали через сутки после 3-й инъекции ЦФ. Для изучения обратимости изменений, вызванных ЦФ, взятие материала осуществляли через 20 суток после последней инъекции препарата.

Объектом исследования явилась слизистая оболочка языка на вентральной поверхности. *Общегистологические исследования* осуществляли на поперечных срезах, окрашенных гематоксилином–эозином. *Гистохимические и цитофотометрические исследования* включали выявление на парафиновых срезах суммарных белков тетразолиевой реакцией на гистидин, тирозин и триптофан по Берстону, глюкозаминогликанов — альциановым синим (pH=2,7), гликопротеинов — ШИК-реакцией. На криостатных срезах тетразолиевым методом Ллойда выявляли активность митохондриального фермента сукцинатдегидрогеназы (СДГ). Цитофотометрическое исследование гистохимических реакций проводили на спектроцитометре плаг-методом, выражая результаты

в относительных единицах оптической плотности. *Статистический анализ* полученных данных проводили с использованием программного пакета Statistica for Windows v 6.0. Значимость различий средних величин показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.) и одобрена Локальным этическим комитетом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При гистологическом исследовании определялось уменьшение объема концевых отделов белковых и слизистых желез языка и размеров образующих их сероцитов и мукоцитов. Данные гистологического исследования согласуются с результатами количественного гистохимического анализа. Гистохимическое исследование выявило снижение концентрации белков в сероцитах с $0,32 \pm 0,02$ до $0,21 \pm 0,03$ отн. ед. (рис. 1), угнетение синтеза гликопротеинов (рис. 2) и гликозаминогликанов в мукоцитах с $0,55 \pm 0,05$ до $0,42 \pm 0,02$ отн. ед. и с $0,3 \pm 0,02$ до $0,22 \pm 0,02$ отн. ед. соответственно. Активность СДГ снижалась с $0,32 \pm 0,02$ до $0,21 \pm 0,02$ отн. ед. в сероцитах (рис. 3) и с $0,41 \pm 0,02$ до $0,36 \pm 0,01$ отн. ед. в мукоцитах.

На 20-е сутки после отмены препарата концентрация суммарных белков, количество гликопротеинов и гликозаминогликанов, а также активность СДГ в сероцитах и мукоцитах вернулись к контрольным значениям.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленные структурные изменения эпителия малых слюнных желез в сочетании с отмеченным угнетением в нем синтетических и метаболических процессов свидетельствуют о высокой чувствительности железистого эпителия к повреждающему действию цитостатиков и согласуются со сведениями о повреждении больших слюнных желез при цитостатической терапии [7, 8]. Развивающаяся ксеростомия приводит к нарушению защитных механизмов СОПР. По нашим данным, нарушение структуры и функции более выражены (проявляются сильнее) в сероцитах, чем в мукоцитах, что согласуется со сведениями о преимущественном повреждении сероцитов больших слюнных желез при цитостатической химиотерапии [8]. Сравнительный анализ нарушений метаболических и синтетических процессов в железистом эпителии с ранее выявленными нарушениями метаболических и синтетических процессов в покровном эпителии СОПР [9] показал, что изменения в покровном эпителии менее выражены, чем в железистом.

Период после отмены препарата характеризуется нормализацией морфофункциональных показателей состояния железистого эпителия СОПР, что указывает на высокую степень его регенерации.

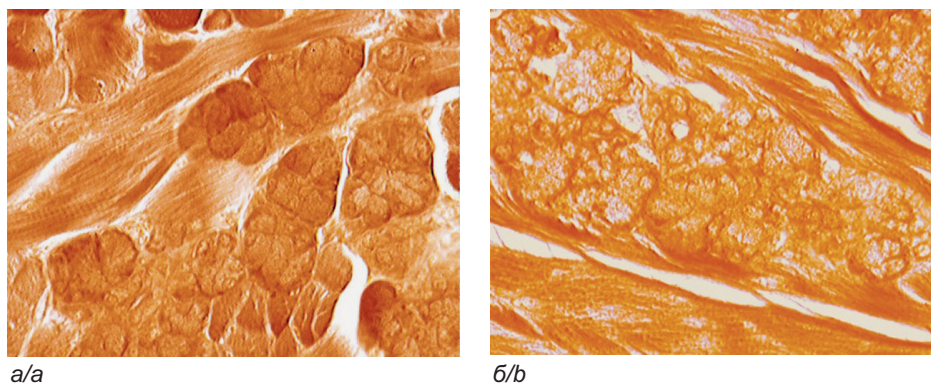


Рис. 1. Концевые отделы белковых слюнных желез языка: а — контрольная группа; б — после трех инъекций циклофосфана. Снижение содержания белков в сероцитах. Гистохимическое выявление суммарных белков, ×400

Fig. 1. Secretory portions of protein salivary glands of the tongue: a — control group; b — after three injections of cyclophosphamide. Reduction of protein content in serocytes. Histochemical detection of total proteins, ×400

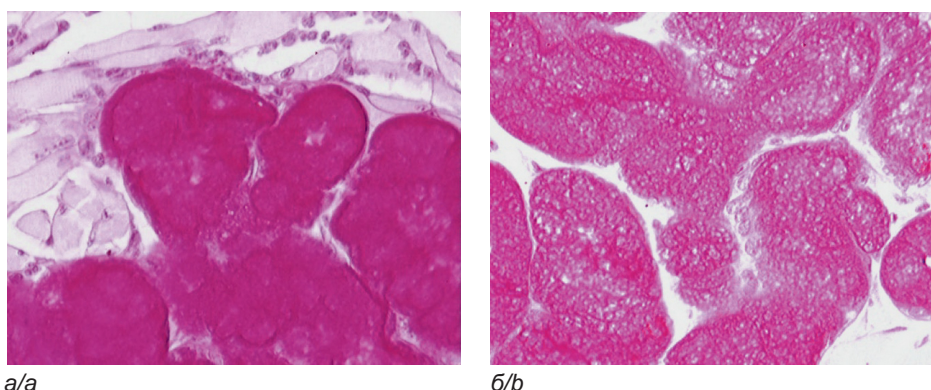


Рис. 2. Концевые отделы слизистых оболочек слюнных желез языка: а — контрольная группа; б — после трех инъекций циклофосфана. Снижение содержания гликопротеинов в мукоцитах. ШИК-реакция, ×400

Fig. 2. Secretory portions of mucous salivary glands of the tongue: a — control group; b — after three injections of cyclophosphamide. Reduction in the content of glycoproteins in mucocytes. PAS reaction, ×400

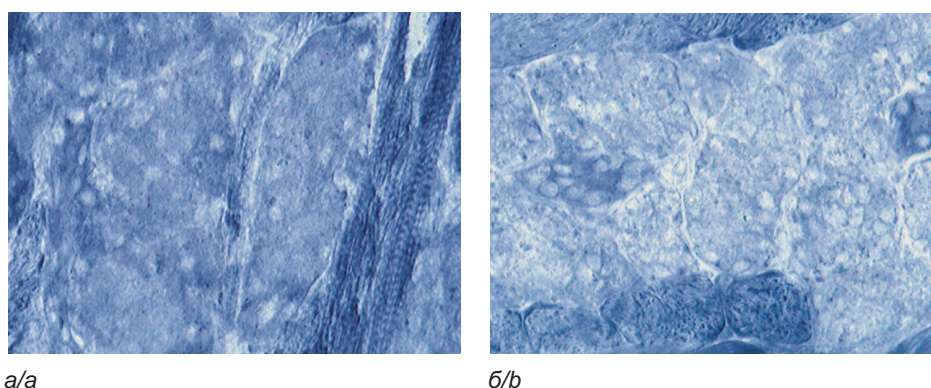


Рис. 3. Концевые отделы белковых слюнных желез языка: а — контрольная группа; б — после трех инъекций циклофосфана. Снижение активности сукцинатдегидрогеназы в сероцитах. Гистохимическое выявление сукцинатдегидрогеназы, ×400

Fig. 3. Secretory portions of protein salivary glands of the tongue: a — control group; b — after three injections of cyclophosphamide. Decreased cyclophosphamide activity in serocytes. Histochemical detection of cyclophosphamide, ×400

ВЫВОДЫ

1. Представленные выше сведения показывают, что терапия цитостатиками вызывает повреждение железистого

эпителия СОПР, которое выражается в угнетении метаболических и синтетических процессов.

2. Сероциты более чувствительны к цитотоксическому действию, чем мукоциты.

3. На фоне прекращения терапии наблюдалась высокая степень регенерации железистого эпителия СОПР.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Эксперименты с животными. Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.) и одобрена Локальным этическим комитетом.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Experiments with animals. The work was carried out in accordance with the ethical principles established by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (adopted in Strasbourg on March 18, 1986 and confirmed in Strasbourg on June 15, 2006), and approved by the Local Ethics Committee.

ЛИТЕРАТУРА

- Berthoolee1 D., Maring1 J.G., van Kuilenburg A. B. P. Genotypes Affecting the Pharmacokinetics of Anticancer Drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56:317–337. DOI: 10.1007/s40262-016-0450-z.
- Ma M.K.M., Yung S., Chan T.M. mTOR Inhibition and Kidney Diseases. *Transplantation.* 2018;102(2S):S32–S40. DOI: 10.1097/TP.0000000000001729.
- Shetty S., Maruthi M., Dhara V. et al. Oral mucositis: current knowledge and future directions. *Dis Mon.* 2022;68(5):101300. DOI: 10.1016/j.disamonth.2021.101300.
- Gupta N., Quah S.Y., Yeo J.F., Ferreira J., Tan K.S., Hong C.H.L. Role of oral flora in chemotherapy-induced oral mucositis in vivo. *Archives of Oral Biology.* 2019;101:51–56. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2019.03.008.

- Oronsky B., Goyal S., Kim M.M., Cabrales P., Lybeck M., Caroen S., Oronsky N., Burbano E., Carter C., Oronsky A. A Review of Clinical Radioprotection and Chemoprotection for Oral Mucositis. *Translational Oncology.* 2018;11(3):771–778. DOI: 10.1016/j.tranon.2018.03.014.
- Быков В.Л. Гистология и эмбриональное развитие органов полости рта человека. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
- Jensen S.B., Vissink A., Limesand K.H., Reyland M.E. Salivary gland hypofunction and xerostomia in head and neck radiation patients. *JNCI Monographs.* 2019;2019(53):95–106. DOI: 10.1093/jncimonographs/lgz016.
- Galvao-Moreira L.V., Santana T., Nogueira da Cruz M. A closer look at strategies for preserving salivary gland function after radiotherapy in the head and neck region. *Oral Oncol.* 2016;60:134–141. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.07.009.
- Леонтьева И.В., Павлова Т.В., Кулаева В.В., Исева Е.А., Затолокина М.А., Каплин А.Н., Леонтьева А.А. Реакция слизистой оболочки полости рта на повреждение и её регенерация в условиях цитостатической терапии. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2023;20(4):99–103. DOI: 10.19163/1994-9480-2023-20-4-99-103.

REFERENCES

- Berthoolee1 D., Maring1 J.G., van Kuilenburg A.B.P. Genotypes Affecting the Pharmacokinetics of Anticancer Drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56:317–337. DOI: 10.1007/s40262-016-0450-z.
- Ma M.K.M., Yung S., Chan T.M. mTOR Inhibition and Kidney Diseases. *Transplantation.* 2018;102(2S):S32–S40. DOI: 10.1097/TP.0000000000001729.
- Shetty S., Maruthi M., Dhara V. et al. Oral mucositis: current knowledge and future directions. *Dis Mon.* 2022;68(5):101300. DOI: 10.1016/j.disamonth.2021.101300.
- Gupta N., Quah S.Y., Yeo J.F., Ferreira J., Tan K.S., Hong C.H.L. Role of oral flora in chemotherapy-induced oral mucositis in vivo. *Archives of Oral Biology.* 2019;101:51–56. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2019.03.008.
- Oronsky B., Goyal S., Kim M.M., Cabrales P., Lybeck M., Caroen S., Oronsky N., Burbano E., Carter C., Oronsky A. A Review of Clinical Radioprotection and Chemoprotection for Oral Mucositis. *Translational Oncology.* 2018;11(3):771–778. DOI: 10.1016/j.tranon.2018.03.014.
- Bykov V.L. Histology and Embryonic Development of the Organs of Human Oral Cavity. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russian).
- Jensen S.B., Vissink A., Limesand K.H., Reyland M.E. Salivary gland hypofunction and xerostomia in head and neck radiation patients. *JNCI Monographs.* 2019;2019(53):95–106. DOI: 10.1093/jncimonographs/lgz016.
- Galvao-Moreira L.V., Santana T., Nogueira da Cruz M. A closer look at strategies for preserving salivary gland function after radiotherapy in the head and neck region. *Oral Oncol.* 2016;60:134–141. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.07.009.
- Leontieva I.V., Pavlova T.V., Kulaeva V.V., Iseeva E.A., Zatolokina M.A., Kaplin A.N., Leontieva A.A. Reaction of the oral mucosa to damage and its regeneration during cytostatic therapy. *Journal of Volgograd State Medical University.* 2023;20(4):99–103. (In Russian). DOI: 10.19163/1994-9480-2023-20-4-99-103.

