

СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ В БУККАЛЬНОМ ЭПИТЕЛИИ: ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

М.А. Пальцев¹, академик РАН и РАМН, профессор, И.М. Кветной², доктор медицинских наук, профессор, В.О. Полякова², доктор биологических наук, С.С. Коновалов³, доктор медицинских наук, профессор, О.М. Литвякова³, кандидат медицинских наук, Н.С. Линькова³, кандидат биологических наук, Н.Н. Севостьянова³, кандидат биологических наук, А.О. Дурнова², кандидат биологических наук, Г.Х. Толибова², кандидат медицинских наук

¹Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»,

²НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН,

³Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

E-mail: igor.kvetnoy@yandex.ru

Буккальный эпителий (БЭ) является легкодоступным объектом для молекулярной диагностики различных заболеваний, а его получение возможно неинвазивным путем. В обзоре обобщены результаты исследований, свидетельствующие об изменении экспрессии различных сигнальных молекул и электрокинетических характеристик БЭ при патологических процессах и оценке биологического возраста человека. Установлено, что БЭ является информативным материалом в диагностике ряда социально значимых заболеваний: иммунной патологии, бронхиальной астмы, язвенного колита, болезни Крона, опухолевого роста, метаболических нарушений.

Ключевые слова: *буккальный эпителий, сигнальные молекулы, молекулярные маркеры, нейроиммуно-эндокринные взаимодействия, социально значимые заболевания, биологический возраст*

SIGNALING MOLECULES IN BUCCAL EPITHELIUM: OPTIMIZATION OF DIAGNOSIS OF SOCIALLY SIGNIFICANT DISEASES

M.A. Paltsev¹, I.M. Kvetnoy², V.O. Polyakova², S.S. Konovalov³, O.M. Litvyakova³,

N.S. Linkova³, N.N. Sevostyanova³, A.O. Durnova², G.Kh. Tolibova²

¹National Research Centre «Kurchatov Institute»

²Federal State Budgetary Institution «The Research Institute of Obstetrics

and Gynecology named after D.O. Ott» of the North-West Branch of the Russian Academy of Medical Sciences

³Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology of the North-West Branch of the Russian Academy of Medical Sciences

Buccal epithelium (BE) is an easily accessible target for molecular diagnosis of various diseases, and non-invasive way to get it is possible. This review summarizes the results of studies indicating a change in the expression of various signaling molecules and electrokinetic characteristics of BE in pathological processes, and evaluation of a biological age of human beings. Found that the BE has been established to be informative material in the diagnosis of a number of socially significant diseases, including immune pathology, bronchial asthma, ulcerative colitis, Crohn's disease, tumor growth and metabolic disorders.

Key words: *buccal epithelium, signaling molecules, molecular markers, neuroimmunoendocrine intercommunication, socially significant diseases, biological age*

Одним из наиболее распространенных и эффективных методов молекулярной диагностики заболеваний является иммуногистохимия. Однако прогностическая ценность метода — во многом ограничена вследствие инвазивности доступа для получения исследуемого материала. Поэтому актуальной задачей современной молекулярной медицины остается поиск клеточных и тканевых объектов исследования, получить которые возможно неинвазивным путем. В последние годы внимание исследователей в качестве материала для неинвазивной диагностики привлекает буккальный эпителий (БЭ).

Взятие материала с внутренней поверхности щеки — неинвазивная процедура, кроме того, данный объект исследования обладает большой информативностью (возможность изучения экспрессии сигнальных молекул, оценки электрокинетических характеристик клеток и т.п.) и может быть применим для прижизненной диагностики социально значимых заболеваний.

БЭ можно рассматривать как пограничную зону между внешней и внутренней средой организма. Таким образом, изменения функциональной активности клеток БЭ (процессы клеточного обновления и дифференцировки, экспрессия различных сигнальных

молекул) во многом отражают состояние локального и системного гомеостаза организма или его нарушения при патологических состояниях. Следовательно, БЭ, доступный для прижизненного гистологического исследования, может служить источником важной диагностической и прогностической информации о состоянии здоровья, стрессовых воздействиях, влиянии факторов внешней среды, соматической патологии и биологического возраста человека [10, 12].

ПРИМЕНЕНИЕ БЭ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ И СОСТОЯНИЯ ЛОКАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА

Установлено, что БЭ принимает участие в иммунном ответе и межклеточных взаимодействиях, секретируя ряд сигнальных молекул — цитокинов, хемокинов, ростовых и гемопоэтических факторов, эйкозаноидов, оксида азота, эндотелинов, пептидных медиаторов, молекул главного комплекса гистосовместимости (HLA) [5, 17, 23, 25, 34–36]. Секретируемые БЭ сигнальные молекулы регулируют активность иммунных клеток, что, в свою очередь, определяет развитие острых и хронических воспалительных реакций слизистых оболочек.

БЭ секретируют ряд цитокинов и хемокинов: интерлейкинов (ИЛ)-6, 8, 18, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), γ -интерферон (ИФН γ), простагландин E2 (ПГ E2) и лейкотриены (ЛТ). На мембране БЭ верифицированы антигенпрезентирующие (HLA-1, HLA-2), коадгезивные (CD54) и костимулирующие (CD40) молекулы [20–22, 26, 27, 29, 30]. Уровень их экспрессии БЭ зависит от функционального состояния клеток и изменяется под влиянием различных воздействий. При культивировании БЭ с E. coli наблюдались усиление секреции ПГ E2 и повышение уровня внутриклеточного кальция [24]. Вероятно, этот процесс коррелирует с синтезом антимикробных пептидов (дифензинов). Наличие в БЭ катионных пептидов со свойствами дифензинов показано методом иммуногистохимии [5]. Таким образом, иммуногистохимический анализ экспрессии ПГ E2 в клетках БЭ может служить диагностическим признаком бактериальных инфекций.

Иммунологическая функция БЭ регулируется интерферонами. Установлено, что под действием ИФН усиливается секреция БЭ ИЛ8 и GM-CSF [30]. Кроме того, в БЭ ИФН α и ИФН β индуцируют экспрессию гена ISG-15, активирующего образование ИФН γ , пролиферацию и цитотоксичность НК-клеток. В исследованиях на клетках буккальной карциномы отмечено потенцирующее действие ИФН γ на экспрессию молекул HLA, CD40 и CD54 [2,22]. В БЭ, зараженном S. Albicans, секреция ИФН γ коррелировала с появлением активной формы ИЛ18 — индуктора ИФН γ . мРНК и белок-предшественник ИЛ18 конститутивно экспрессируются оральными эпителиоцитами, но активная форма образуется лишь при их стимуляции [31].

При воспалительных заболеваниях ротовой полости (пародонтит, гингивит) наблюдались изменение степени дифференцировки БЭ и снижение количества сиаловой кислоты в мембранах клеток [13,19].

Установлено, что апоптоз и изменения ядерной структуры БЭ коррелируют с аналогичными показателями в эпителиальных клетках бронхов у детей, страдающих атопической бронхиальной астмой [11]. У пациентов был повышен уровень цитогенетических нарушений в клетках БЭ (доля клеток с микроядрами, протрузиями и апоптозом) по сравнению с таковым у здоровых детей. Более выраженные изменения отмечались в период обострения и при тяжелом течении заболевания [1]. При этом изменения БЭ соответствуют картине, выявленной в бронхиальном эпителии, что свидетельствует об однонаправленных изменениях в этих клеточных популяциях в организме при развитии данной патологии.

Известно, что астма как хроническая иммунная патология легких связана со снижением количества TCR-рецепторов на поверхности Т-клеток. При исследовании БЭ, полученного от 95 детей, больных астмой, и 455 здоровых доноров, было установлено, что количество α - и β -TCR-рецепторов у здоровых и больных детей не различалось, однако при бронхиальной астме наблюдалось достоверное снижение γ -TCR-рецепторов [33]. В дальнейшем авторы исследования планируют установить, можно ли расценивать снижение численности γ -TCR-рецепторов в пробах БЭ как признак, обуславливающий предрасположенность организма к развитию аллергических реакций, или этот процесс является следствием развития бронхиальной астмы и может служить маркером течения данного хронического заболевания. Представляется вероятным, что изменение численности γ -TCR-рецепторов в БЭ отражает функциональное состояние Т-клеточного звена иммунной системы.

ПРИМЕНЕНИЕ БЭ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА И БОЛЕЗНИ КРОНА

БЭ является первым барьером на пути бактерий, являющихся этиологическим и патогенетическим фактором заболеваний желудочно-кишечного тракта, в частности, болезни Крона. Болезнь Крона представляет собой хроническое неспецифическое гранулематозное воспаление, которое может поражать все отделы желудочно-кишечного тракта (от полости рта до прямой кишки) с преимущественным поражением терминального отдела подвздошной кишки (илеоколит) в 50% случаев. Болезнь Крона и язвенный колит имеют много общих патофизиологических и эпидемиологических характеристик, поэтому часто требуется дифференциальная диагностика.

В исследовании БЭ, полученного от 14 детей и 17 взрослых пациентов с болезнью Крона и 17 детей с язвенным колитом, а также 40 здоровых людей (груп-

па сравнения), выявлено различие уровня хемокинов между группами. Установлено, что у детей с болезнью Крона в БЭ повышен уровень экспрессии транскрипционных факторов CXCL8, CXCL9 и CXCL10, тогда как в других группах таких различий по сравнению с контролем не наблюдалось [18]. При стимуляции *in vitro* БЭ зимозаном отмечено повышение экспрессии маркера CXCL8 у детей с язвенным колитом и болезнью Крона [18]. Таким образом, иммуногистохимическая оценка экспрессии хемокинов CXCL8, CXCL9 и CXCL10 в БЭ может использоваться в дифференциальной диагностике воспалительных процессов кишечника у детей.

ПРИМЕНЕНИЕ БЭ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Иммуногистохимическое исследование экспрессии сигнальных молекул в БЭ может быть полезно при оценке как диспластических процессов и карциномы, так и опухолей других локализаций.

Карцинома БЭ является быстропролиферирующей и метастазирующей опухолью, поддающейся успешному лечению только при условии диагностики на ранних этапах развития заболевания. В связи с этим поиск маркеров для дифференциальной диагностики диспластических и раковых трансформаций БЭ является актуальной проблемой современной молекулярной медицины.

При сравнительном исследовании неизменно-го, диспластического БЭ и карциномы установлено изменение экспрессии E-кадгерина (E-cadherin) и катепсина-Д (cathepsin-D) [37]. E-кадгерин является трансмембранным гликопротеином, регулирующим клеточную дифференцировку, он выполняет роль рецептора в Ca-зависимой межклеточной адгезии, участвует в поддержании нормальной формы клетки и онкосупрессии. Мутации в гене CDH1, кодирующем E-кадгерин, приводят к ремоделированию цитоскелета, увеличению инвазивной способности клеток и их малигнизации.

Катепсин-Д – протоонкоген и один из наиболее распространенных маркеров в онкологических исследованиях. Показано, что при гиперплазии БЭ экспрессия E-кадгерина снижается по сравнению с таковой в неизмененных клетках. В образцах карциномы БЭ E-кадгерин слабо экспрессируется только в базальной части клеток, причем в некоторых образцах его экспрессия отсутствует. В диспластическом БЭ и при карциноме экспрессия катепсина-Д возрастает, причем максимальна она в цитоплазме клетки.

Таким образом, соотношение экспрессии сигнальных молекул E-кадгерина и катепсина-Д может являться дифференциальным диагностическим признаком онкологических и диспластических процессов в слизистой оболочке полости рта.

В другом исследовании в качестве молекулярных маркеров дисплазии и карциномы эпителия полости

рта авторы рассматривали 3 маркера: проапоптотический белок p53, опухолевый супрессор p16INK4a и каталитическую субъединицу теломеразы hTERT [15]. Установлено, что при дисплазии БЭ и процессах, предшествующих малигнизации, белок p53 экспрессируется в 80–90% случаев, тогда как при карциноме БЭ он был верифицирован лишь в 63% образцов. Экспрессия маркеров p16INK4a и hTERT не отличалась во всех исследуемых образцах БЭ. Следовательно, еще одним маркером дифференциальной диагностики онкологических процессов в полости рта может служить белок p53.

Кроме того, установлено, что иммуногистохимическое исследование БЭ с антителами к маркеру S100A7 позволяет прогнозировать динамику роста новообразований шеи и головы [32]. Белок S100A7 является низкомолекулярным Ca-связывающим ядерным протеином, который практически не встречается в здоровых тканях и активно синтезируется при псориазе и раке молочной железы. Гиперэкспрессия белка S100A7 выявлена при гиперпластических процессах в БЭ (по сравнению с нормальными образцами БЭ). У больных карциномой БЭ с метастазами в области шеи отмечалось достоверное повышение синтеза белка S100A7 по сравнению как с контролем, так и с диспластическим БЭ. Таким образом, гиперэкспрессия протеина S100A7 в БЭ является неблагоприятным прогностическим признаком метастазирования опухолей головы.

Клиническое течение диспластических процессов в БЭ и малигнизация коррелируют с экспрессией маркера ангио- и васкулогенеза VEGF. Установлено, что при диспластических процессах экспрессия VEGF возрастает примерно на 30% по сравнению с нормой, тогда как при карциноме БЭ этот показатель увеличивается на 30% по сравнению с таковым при дисплазии и почти в 2 раза – с нормальным значением [16].

По мнению авторов, в целях расширенного исследования процессов ангиогенеза при карциноме БЭ следует оценивать экспрессию эпителиальных маркеров CD31 и CD34.

Проведенные нами исследования показали, что клетки БЭ здоровых людей и онкологических больных экспрессируют маркеры апоптоза (p53), пролиферации (PCNA), транскрипции и дифференцировки клеток (CXCL12, WINT, RON) и кластеры дифференцировки иммунокомпетентных клеток (CD51, CD64, CD73, CD 90), а также NO-синтазу, хромогранин А и грелин.

При исследовании 30 пациентов с различной локализацией злокачественных опухолей нами было выявлено значительное повышение в БЭ фактора клеточной пролиферации – PCNA. Площадь экспрессии этого фактора у онкологических больных была на 70% выше, чем в контрольной группе. При этом статистически значимой разницы в экспрес-

сии проапоптотического белка p53 у онкологических больных не обнаружено.

Хромогранин А используется как маркер эндокринной и нейроэндокринной дифференцировки клеток, следовательно, его верификация в клетках БЭ может использоваться для интегральной оценки функции диффузной нейроиммуноэндокринной системы и выявления ее роли в развитии злокачественных новообразований. В группе онкологических больных было отмечено снижение экспрессии хромогранина А в БЭ на 55% по сравнению с контрольными показателями.

Экспрессия NO-синтазы в клетках БЭ онкологических больных была выше на 61% по сравнению с контролем. Известно, что NO-синтаза синтезируется в различных клетках организма человека и ее экспрессия может возрастать при развитии новообразований.

Грелин в БЭ у пациенток, страдающих раком молочной железы, экспрессировался на 28% меньше, чем у здоровых обследованных. Грелин является маркером функциональной активности нейроэндокринных клеток; установлено, что он способствует активизации эндотелиальной изоформы NO-синтазы.

При иммуногистохимическом исследовании экспрессии транскрипционного фактора дифференцировки CXCL12 в БЭ 36 больных с карциномой молочной железы было показано уменьшение показателя на 36% по сравнению с таковым в контрольной группе. Данный хемокин и его мишень — клеточный рецептор CXCR4 играют важную роль в метастазировании опухолевых клеток в костный мозг, лимфатические узлы, ткань печени и легких. Кроме того, в тех же наблюдениях установлено снижение в 2 раза экспрессии протеина WNT-5A. Являясь членом большого семейства белков, синтез которых кодируется геном WNT5A, данный белок вовлечен в регуляцию процессов клеточного обновления. Снижение его экспрессии является одним из пусковых факторов онкогенеза и тем самым стимулирует миграцию клеток, что неблагоприятно для метастазирования. Наоборот, усиление его экспрессии в процессе лечения новообразований снижает пролиферацию, инвазию и миграцию опухолевых клеток.

У 36 женщин, страдающих карциномой молочной железы, показано уменьшение экспрессии в БЭ гликопротеинов — маркеров иммунокомпетентных клеток: CD51 — на 57%, CD64 — на 32%, CD90 — на 10% и CD73 — на 25%. Следует учесть, что гликопротеин CD51 вовлечен в процессы адгезии и трансдукции межклеточных сигналов, а маркер CD64 является пусковым фактором цитолиза опухолевых клеток моноцитами и активированных интерферонами лейкоцитов, он играет центральную роль в антитело-зависимой клеточной цитотоксичности. CD90 является маркером стволовых клеток и способствует переходу их в комитированные формы, регулируя диффе-

ренцировку клеток нейронального и стромально-го происхождения. Кроме того, этот белок является антиапоптотическим фактором по отношению к лимфоидным клеткам, особенно Т-лимфоцитам. Снижение его экспрессии в популяции нейронов или лимфоидных клеток влечет развитие нейрогенных опухолей и лимфобластозов.

Таким образом, иммуногистохимическое исследование экспрессии в БЭ ряда сигнальных молекул, являющихся маркерами пролиферации, дифференцировки клеток и апоптоза, способно адекватно отражать нарушение системного гомеостаза у онкологических больных и может использоваться для ранней диагностики первичных опухолей (при скрининге в группах риска), при выявлении рецидива или для оценки прогрессирования онкологических заболеваний. Кроме того, верификация кластеров дифференцировки иммунокомпетентных клеток может быть полезной для оценки иммунного статуса пациента.

ПРИМЕНЕНИЕ БЭ ДЛЯ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ НА ОРГАНИЗМ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Содержание SH-групп в цитоплазме клеток и частота встречаемости микроядер в клетках БЭ может служить адекватным показателем при определении уровня ксеногенной интоксикации и адаптационного статуса организма.

При сравнительном анализе содержания SH-групп в клетках БЭ у детей в возрасте 4–6 лет, разделенных на 3 группы (здоровые, с повышенной заболеваемостью острыми респираторными инфекциями и гиперплазией щитовидной железы в сочетании с проживанием в техногенно насыщенном районе города), установлено, что в последней группе у детей наблюдалось снижение содержания SH-групп в БЭ [4]. Поскольку гиперплазия щитовидной железы часто является следствием ксеногенного микроэлементоза, можно предположить, что неблагоприятные факторы внешней среды, вызывающие патологические процессы в организме, отражаются на состоянии клеток БЭ.

В другой работе исследовались корреляции между цитогенетическими нарушениями в клетках БЭ (частота встречаемости микроядер) у детей 5–6 лет и подростков 15–16 лет и степенью загрязнения окружающей среды [8]. Было установлено, что увеличение числа БЭ, содержащих микроядра, возрастает у детей, проживающих в районах с высоким содержанием токсикантов в воздухе и почве, причем более высокая чувствительность к воздействию неблагоприятных экзогенных факторов выявлена у детей в возрасте 5–6 лет.

Одним из распространенных неблагоприятных воздействий на организм является сигаретный дым. При анализе БЭ в образцах слюны из ротовой полости установлено, что под влиянием табачного дыма в БЭ усиливается экспрессия проапоптотического фактора

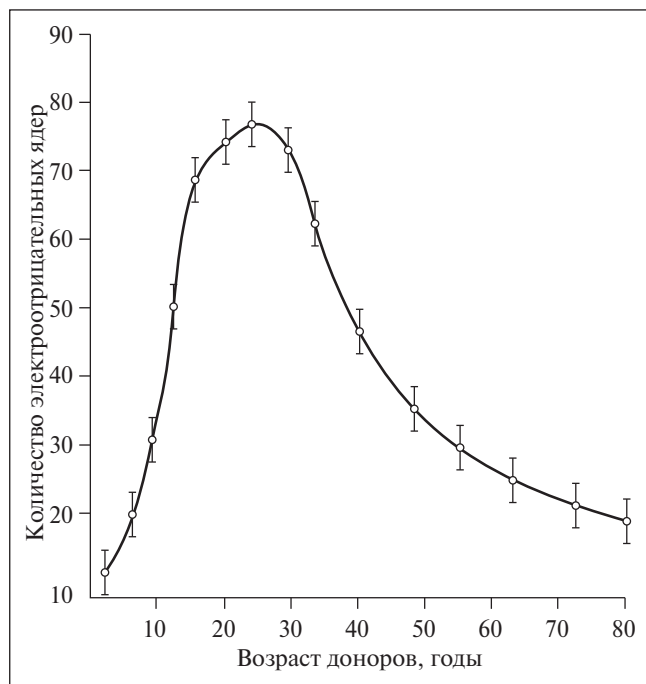
Вах при одновременном снижении уровня антиапоптозного фактора Bcl-xL и каспазы-3 [28].

Таким образом, при анализе экспрессии различных сигнальных молекул в БЭ установлены некоторые молекулярно-клеточные механизмы развития пародонтита (снижение клеточной миграции) и канцерогенеза (нарушение экспрессии Вах, Bcl-xL и каспазы-3), обусловленных воздействием экологически вредных факторов.

ПРИМЕНЕНИЕ БЭ ДЛЯ ОЦЕНКИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ЧЕЛОВЕКА

В литературе имеются сообщения о разработке новой методики определения биологического возраста и интегральной оценки состояния организма при сахарном диабете, основанной на измерении электрокинетических характеристик клеток БЭ (электроподвижность, скорость движения, электроотрицательность ядра) *in vitro* с применением микроэлектрофореза ядер [7, 9, 14].

Клетки БЭ оказались оптимальным объектом для проведения этого исследования, поскольку они имеют крупное ядро овальной формы и высокую жизнеспособность *in vitro*. В исследовании, проведенном на 2000 человек в возрасте от 2 до 80 лет, было установлено, что электроотрицательность ядер БЭ изменяется в течение жизни в параболической зависимости (см. рисунок) [7]: примерно до 30 лет электроотрицательность ядер БЭ возрастает, а затем начинает снижаться. Авторы работы полагают, что по коэффициенту наклона 1-й части кривой (степень возрастания электроотрицательности БЭ) можно спрогнозировать



Кривая для определения биологического возраста человека [7]

симметричный процесс снижения этого показателя после 30 лет и таким образом рассчитать приближительную продолжительность жизни.

Оценка биологического возраста по этой методике у больных сахарным диабетом (СД) позволила выявить достоверное изменение электрокинетических характеристик ядер БЭ по сравнению с показателями у здоровых людей. Так, у больных СД типа 1 биологический возраст на 5–7 лет больше хронологического, тогда как у пациентов с СД типа 2 разрыв увеличивается до 8–10 лет [3, 6, 7]. Полученные данные коррелировали с изменением биохимических показателей крови (уровень глюкозы, гликированного гемоглобина, общего холестерина, триглицеридов) у больных СД типа 1 и 2. Увеличение концентрации показателей в 2–8 раз по сравнению с таковыми у здоровых людей указывает на ускоренные темпы старения организма и различия в состоянии метаболических показателей в зависимости от типа СД. Таким образом, оценка электрокинетических показателей ядер БЭ является неинвазивным и высокоинформативным методом для определения биологического возраста и темпов старения организма при метаболических нарушениях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая данные по использованию БЭ для молекулярной диагностики различной патологии, можно заключить, что этот объект, получаемый неинвазивным путем, может найти широкое применение благодаря способности его клеток экспрессировать сигнальные молекулы, регулирующие межклеточные нейроиммуноэндокринные взаимодействия, отражая тем самым состояние и нарушения локального и системного гомеостаза.

Прежде всего, БЭ может применяться в диагностике иммунной патологии. Клетками БЭ синтезируется ряд сигнальных молекул: хемокины (ИЛ, ИФН, GM-CSF), антигенпрезентирующих, коадгезивных, костимулирующих молекул (CD40, CD54, HLA), участвующих в активации различных субпопуляций иммунных клеток. Следовательно, изменение экспрессии этих молекул может быть диагностическим признаком нарушения гомеостаза в иммунной системе, например, при бронхиальной астме и воспалительных процессах желудочно-кишечного тракта у детей. Важно отметить, что высокоинформативными маркерами БЭ в диагностике болезни Крона и язвенного колита оказались хемокины CXCL8, CXCL9 и CXCL10.

Кроме того, БЭ оказался многообещающим объектом для дифференциальной диагностики и прогнозирования развития гиперпластических процессов, малигнизации и метастазирования опухолей различной локализации. Установлено, что важнейшими молекулярными маркерами БЭ в диагностике новообразований являются белки катепсин-Д, Е-кадерин, p53, S100A7 и VEGF.

БЭ может также успешно применяться в диагностике патологических состояний, связанных с неблагоприятным влиянием окружающей среды. В этом случае важнейшими сигнальными молекулами служили мембранные SH-группы и протеины Вах, Вс1-xL, каспаза-3.

Помимо гистологического анализа экспрессии сигнальных молекул в БЭ, инновационным подходом является оценка биологического возраста человека по электрокинетическим характеристикам ядер этих клеток, что свидетельствует о возможности применения

данного типа эпителиальных клеток в молекулярно-клеточной диагностике различных социально значимых заболеваний и темпов старения организма.

Использование БЭ для целей молекулярной диагностики пока не получило широкого распространения, однако перспективность развития подобной методологии в молекулярной медицине не вызывает сомнений, учитывая широкий диапазон социально значимых заболеваний, в механизме которых активную роль играют сигнальные молекулы, экспрессия которых верифицирована в БЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абджиди М.А., Лукушкина Е.Ф., Маянская И.В. и др. Уровень цитокинов в секрете ротовой полости у детей с бронхиальной астмой // Вест. иммунол. – 2002; 3: 23–8.
2. Абджиди М.А., Махрова Т.В., Маянская И.В. и др. Букальные эпителиоциты как инструмент клинико-лабораторных исследований // Нижегородский мед. журн. – 2003; 3: 32–8.
3. Антонов К.В., Коновалова Г.Г., Ланкин В.З. Влияние компенсации углеводного обмена на свободнорадикальные окисления липопротеидов и активность ферментативной антиоксидантной системы при сахарном диабете типа 2 // Пробл. эндокринол. – 2003; 2: 51–4.
4. Афонин А.А., Бебешко В.В., Селютин С.Н. и др. Новые возможности оценки влияния экопolutантов на состояние здоровья детей // Рос. вестн. перинат. и педиатр. – 2000; 6: 57–62.
5. Быков В.Л. Функциональная морфология эпителиального барьера слизистой оболочки полости рта // Стоматология. – 1997; 3: 12–6.
6. Емельянов В.В., Мещанинов В.Н. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности крови у больных сахарным диабетом с различным темпом старения организма // Госпитальный вестник. – 2005; 1: 5–9.
7. Львова Л.В. Истинный возраст // Провизор. – 2003; 3: 23–30.
8. Маймулов В.Г., Ромашов П.Г., Черныкина Т.С. и др. Выявление цитогенетических нарушений в эпителиоцитах слизистой оболочки полости рта у детей и подростков, проживающих в районах с различной степенью химического загрязнения окружающей среды // Гигиена и санитария. – 2011; 5: 36–9.
9. Панченко О.А., Корниенко Н.Л., Онищенко В.О. и др. Электрокинетическая характеристика клеток букального эпителия для оценки функционального состояния организма больных сахарным диабетом // Совр. проблемы и пути их решения в науке. – 2010; 22 (4): 17–21.
10. Рыжковский Б.Я., Холодок Г.Н. Изменения букального эпителия при некоторых заболеваниях у детей // Клиническая лабораторная диагностика. – 1995; 2: 39–40.
11. Сычева Л.П., Бяхова М.М., Земляная Г.М. и др. Цитогенетические показатели, пролиферация и апоптоз эпителиальных клеток у детей, больных бронхиальной астмой // Пульмонология. – 2008; 6: 23–9.
12. Хусаминова И.С., Варулева И.Ю., Кожина Н.А. Оценка цитологических показателей букального эпителия для диагностики функционального состояния человека // Клин. лабораторн. диагностика. – 1997; 3: 10–2.
13. Цепов Л.М., Левченкова Н.С., Золотарева О.Н. и др. Цитогенетические показатели и электрокинетическая подвижность ядер клеток букального эпителия в оценке состояния пародонта // Стоматология. – 1999; 3: 7–8.
14. Шахбазов В.Г., Шкорбатов Ю.Г. Биоэлектрические свойства клеточных ядер // Молекулярная генетика и биофизика. – 1991; 16: 30–3.
15. Abrahao A., Bonelli B., Nunes F. et al. Immunohistochemical expression of p53, p16 and hTERT in oral squamous cell carcinoma and potentially malignant disorders // Braz. Oral. Res. – 2011; 25 (1): 34–41.
16. Astekar M., Joshi A., Ramesh G. et al. Expression of vascular endothelial growth factor and microvessel density in oral tumorigenesis // J. Oral. Maxillofac. Pathol. – 2012; 16 (1): 22–6.
17. Colgan S. Lipid mediators in epithelial cell-cell interactions // Cell. Mol. Life. Sci. – 2002; 59: 754–60.
18. Damen G., Hol J., de Ruiter L. et al. Chemokine production by buccal epithelium as a distinctive feature of pediatric Crohn disease // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2006; 42 (2): 142–9.
19. Davis G., Gibbons R. Accessible sialic acid content of oral epithelial cells from healthy and gingivitis subjects // J. Periodontal. Res. – 1990; 25: 250–3.
20. Eberhard J., Jepsen S., Tiemann M. et al. Leucotriene A(4)-hydrolase expression and leucotriene B(4) levels in chronic inflammation of bacterial origin: immunohistochemistry and reverse-phase high-performance liquid chromatography analysis of oral mucosal epithelium // Virchows Arch. – 2002; 440: 627–34.
21. Ellmerich S., Djouder N., Scholler M. et al. Production of cytokines by monocytes, epithelial and endothelial cells activated by Streptococcus bovis // Cytokine. – 2000; 12: 26–31.
22. Farmer I., Freysdottir J., Dalghous A. et al. Expression of adhesion and activation molecules in human buccal epithelial cell lines and normal human buccal epithelium in situ // J. Oral. Pathol. Med. – 2001; 30: 13–23.
23. Holgate S., Lackie P., Davies D. et al. The bronchial epithelium as a key regulator of airway inflammation and remodeling in asthma // Clin. Exp. Allergy. – 1999; 29. Suppl 2: 90–5.
24. Mannhardt W., Beutel K., Habermehl P. et al. The interaction of mucosal epithelial cells with E.coli bacteria enhances the intraepithelial calcium flux and the release of prostaglandin E2 // Int Urogynecol. J. Pelvic. Floor. Dysfunct. – 1999; 10: 308–15.
25. Polito A., Proud D. Epithelial cells as regulators of airway inflammation // J. Allergy. Clin. Immunol. – 1998; 102: 714–8.
26. Rouabhia M., Ross G., Page N. et al. Interleukin-18 and gamma interferon production by oral epithelial cells in response to exposure to Candida albicans or lipopolysaccharide stimulation // Infect. Immun. – 2002; 70: 7073–80.
27. Schmalz G., Schweiki H., Hiller K. Release of prostaglandin E2, IL-6 and IL-8 from human oral epithelial culture models after exposure to compounds of dental materials // Eur. J. Oral. Sci. – 2000; 108: 442–8.
28. Semlali A., Chakir J., Goulet J. et al. Whole cigarette smoke promotes human gingival epithelial cell apoptosis and inhibits cell repair processes // J. Periodontal. Res. – 2011; 46 (5): 533–41.
29. Smith J., Chi D., Krishnaswamy G. et al. Effect of interferon alpha on HLA-DR expression by human buccal epithelium // Arch. Immunol. Ther. Exp (Warsz). – 1996; 44: 83–8.
30. Smith J., Siddiqui A., Krishnaswamy G. et al. Oral use of interferon-alpha stimulates ISG-15 transcription and production by human buccal epithelial cells // J. Interferon. Cytokine. Res. – 1999; 19: 923–8.
31. Rouabhia M., Ross G., Page N., Chakir J. Interleukin-18 and gamma interferon production by oral epithelial cells in response to exposure to Candida albicans or lipopolysaccharide stimulation // Infect. Immun. – 2002; 70: 7073–80.
32. Tripathi S., Matta A., Kaur J. et al. Nuclear S100A7 is associated with poor prognosis in head and neck cancer // PLoS One. – 2010; 3: 123–9.
33. Walsh K., Bracken M., Murk W. et al. Association between reduced copy-number at T-cell receptor gamma (TCRgamma) and childhood allergic asthma: A possible role for somatic mosaicism // Mutat. Res. – 2010; 690 (1–2): 89–94.
34. Walter M., Kajiwara N., Karanja P. et al. Interleukin 12 p40 production by barrier epithelial cells during airway inflammation // J. Exp. Med. – 2001; 193: 339–51.
35. Wehkamp J., Schwind B., Herrlinger K. et al. Innate immunity and colonic inflammation: enhanced expression of epithelial alpha-defensins // Dig. Dis. Sci. – 2002; 47: 1349–55.
36. Yanagita M., Shimabucuro Y., Nozaki T. et al. IL-15 up-regulates iNOS expression and NO production by gingival epithelial cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2002; 297: 329–34.
37. Yogesh T., Narayan T., Shreedhar B. et al. The expression of E-cadherin and cathepsin-D in normal oral mucosa, oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma: A comparative analysis between immunohistochemistry and routine histopathology // J. Oral. Maxillofac. Pathol. – 2011; 15 (3): 288–94.