

## ОБЗОРЫ

© ЕДРАНОВ С.С., 2015

УДК 616.216.1-002-02:617-001]-07

Едранов С.С.

**МЕТОДОЛОГИЯ КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ РЕПАРАЦИИ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСА**

Кафедра гистологии ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 690015, г. Владивосток

*В обзоре анализируются трансляционный подход в исследовании факторов апоптоза и их значение в патологии травмированной слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи (ВЧП). Травма и последующие тканевые и метаболические изменения инициируют в клетках слизистой оболочки апоптотическую гибель, которая соотносится с балансом p53- и Bcl2-иммунореактивности. Нарушение этого баланса может влиять на эффективность регенераторных процессов при повреждении. Специфический паттерн экспрессии молекулярных факторов апоптоза является ключевым в механизмах регенерации и восстановления ткани. Подчеркивается, что изучение этого явления в эксперименте –исключительная важная составляющая в понимании процессов посттравматической реорганизации ВЧП у человека.*

Ключевые слова: экспериментальная травма; апоптоз; регенерация; трансляционная медицина.

Для цитирования: Российский стоматологический журнал. 2015; 19(1): 62–66.

Edranov S.S.

**METHODOLOGY CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES OF POSTTRAUMATIC REPAIR MAXILLARY SINUS**

Department of histology "Pacific state medical University" of Ministry of health of Russia, 690015, Vladivostok

*The review analyzed the translational approach in the study of apoptosis factors and their importance in the pathology of the injured mucosa of the maxillary sinus (HFI). The injury and subsequent tissue and triggers metabolic changes in the cells of the mucous membrane of apoptotic death, which correlates with the balance of p53 and Bcl-2 immunoreactivity. Disturbance of this balance can affect the efficiency of the regenerative processes in case of damage. Specific pattern of expression of molecular factors of apoptosis is a key in the mechanisms of regeneration and tissue repair. It is emphasized that the study of this phenomenon in the experiment is radically important to keep in understanding post-traumatic reorganization HFI in humans.*

Key words: experimental injury; apoptosis; regeneration; translational medicine.

Citation: Rossiyskiy stomatologicheskij zhurnal. 2015; 19(1): 62–66.

При проведении имплантации на верхней челюсти с поднятием дна гайморовой пазухи возникает несколько проблем: с одной стороны, патология околоносовых пазух, которая ограничивает показания к данной операции, а с другой – воспаление верхнечелюстной пазухи после синуслифтинга, которое регистрируется в 3–20% случаев [1–3]. Кроме того, восстановление целостности синуса осложняется проблемой дифференциальной диагностики посттравматического воспаления синуса и синуситов различного генеза, которые нередко присутствуют в пазухе еще до травмы [3, 4].

Исследования на экспериментальных моделях показали важное значение оксида азота, нейроростковых молекул, про- и антиапоптотических факторов в посттравматической репарации верхнечелюстной пазухи (ВЧП) [3, 5–7]. Комплексная оценка регенераторного потенциала слизистой оболочки возможна при адекватном выборе экспериментальной модели, которая соотносится с основными изменениями тканей ВЧП у человека.

В настоящем обзоре рассмотрены актуальные вопросы трансляционного подхода в экспериментальном и клиническом исследовании апоптоза и репарации клеток слизистой оболочки ВЧП.

Для корреспонденции: Едранов Сергей Сергеевич, mobilestom@yandex.ru

For correspondence: Edranov Sergey Sergeevich, mobilestom@yandex.ru

**Клиническая анатомия верхнечелюстной пазухи и модели посттравматического синусита**

ВЧП у человека располагается в толще верхней челюсти и является самой крупной из всех околоносовых пазух. Ее форму можно сравнить с трехгранной пирамидой, основанием которой составляет внутренняя, или носовая, стенка, а верхушка направлена к скуловой кости. Помимо основания, пазуха имеет три поверхности: верхнюю глазничную, передненаружную лицевую и задненаружную, обращенную к подвисочной и крылонебной ямкам. Соответственно переходам одной поверхности в другую образуются двугранные углы с ребрами, которые обозначаются как глазнично-медиальное, медиально-переднее и переднезаднее. Размеры и форма пазух, как правило, асимметричны. Объем левой пазухи больше, чем правой, линейные размеры и объем у мужчин больше, чем у женщин.

В последнее время особое внимание уделяется строению структур боковой стенки носа и остиомагального комплекса (ostium – отверстие, meatus – ход). Остиомагальный комплекс расположен в среднем носовом ходе и включает следующие структуры [3]:

- латеральную поверхность средней носовой раковины;
- крючковидный отросток (длинная кость в форме кривой сабли, покрытая с обеих сторон слизистой оболочкой), который формирует медиальную стенку воронки;
- воронку – канавку, образованную латерально стенкой носа и медиально крючковидным отростком, которая прини-

мает слизь из ВЧП, передней группы клеток решетчатой и лобной пазух и распределяет воздух для циркуляции по этим синусам;

- отверстие ВЧП, которое открывается в передненижнюю часть воронки;
- переднеэтноидальные воздушные клетки;
- воздушное пространство вокруг всех этих структур.

Наиболее важным образованием остиомеатального комплекса является лобный карман, который представляет собой пространство, располагающееся под передним концом средней носовой раковины, являющегося продолжением восходящей ветви межтурбинального желобка между нижней и средней носовыми раковинами. Кпереди от лобного кармана располагается решетчатая воронка. Верхний отдел крючковидного отростка формирует дно лобного кармана в его передних отделах. Верхняя стенка лобного кармана образована лобной костью. Задняя его стенка образована восходящей пластинкой решетчатого пузыря. Глубина лобного кармана колеблется от 2,5 до 6,5 мм (по А. Оноди, 1922). Различные патологические процессы в воздушных синусах, открывающихся в лобный карман, которые сопровождаются отеком, гиперплазией или полипозом слизистой оболочки, вызывают его сужение или закрытие, что в конечном счете ведет к нарушению воздухообмена в пазухах и усугубляет течение процесса.

Слизистая оболочка ВЧП выстлана однослойным многоядным мерцательным эпителием с ярко выраженным мукоцилиарным аппаратом, идентичным расположенному в носовой полости: количество реснитчатых эпителиоцитов  $170,9 \pm 7,3$  в  $1 \text{ мм}^2$ ; количество бокаловидных эпителиоцитов  $10,8 \pm 2,1$  в  $1 \text{ мм}^2$ ; отношение числа бокаловидных к реснитчатым эпителиоцитам 1:15; толщина эпителиального слоя пазухи  $19,9 \pm 2,6$  мкм [3]. Собственная пластинка слизистой оболочки содержит большое количество лимфоидных элементов, а также простых альвеолярных желез. Здесь также определяются многочисленные тучные клетки с плотной базофильной зернистостью и неокрашенным ядром.

Мы исследовали материал слизистой оболочки ВЧП, который получали в ходе операционного вмешательства по поводу реконструкции скуловых верхнечелюстного комплекса после свежей травмы и неправильно консолидированного перелома в разные сроки, а также при проведении операции по поднятию дна гайморовой пазухи (синуслифтинг) при ее непреднамеренном разрыве (рис. 1). Компьютерная томография при хроническом гайморите примерно с одинаковой частотой регистрировала снижение пневматизации ячеек решетчатой кости и утолщение слизистой оболочки ВЧП со снижением ее пневматизации. При этом с одинаковой частотой диагностировались кисты и хронические одонтогенные очаги. Подобные изменения также наблюдались у пациентов после травмы скуловых верхнечелюстного комплекса, однако кисты пазух и снижение пневматизации ячеек решетчатой кости выявлялись лишь в единичных случаях (рис. 2, 3). Общим для пациентов обеих групп является вовлечение в процесс остиомеатального комплекса. Являясь анатомическим барьером между носовой полостью, фронтальной и верхнечелюстной пазухами, комплекс неизбежно вовлекается в патологический процесс как при риногенном, так и при одонтогенном генезе заболевания. Следует полагать, что травма костных стенок ВЧП усугубляет этот процесс.

Важно отметить, что у пациентов описанных групп наблюдается большое количество хронических очагов одонтогенной инфекции. Поэтому, несмотря на условное разделение пациентов на группы по риногенному и травматическому генезу, в изучении репарации слизистой оболочки необходимо учитывать влияние и одонтогенного фактора. Это обстоятельство, с одной стороны, подчеркивает необходимость более тесного сотрудничества стоматологов, челюстно-лицевых хирургов и оториноларингологов в лечении пациентов с па-



Рис. 2. Посттравматический верхнечелюстной синусит. Деформация средней зоны лица, дефект передней стенки гайморовой пазухи; состояние после синтеза мини-пластинами. Компьютерная томограмма, горизонтальный срез.

тологией ВЧП, а с другой – указывает на важность “чистых” экспериментальных моделей для углубленного изучения такого сложного анатомического образования, как гайморова пазуха. Ниже мы рассмотрим методологию некоторых из этих моделей.

В опытах на кроликах было показано, что хроническое раздражение верхнего шейного симпатического ганглия приводит к развитию дистрофического процесса, воспалительно-деструктивным изменениям в слизистой оболочке околоносовых пазух, характерным для синусита [8]. Это наблюдение позволяет считать нейротрофическую регуляцию ведущим фактором, влияющим на состояние слизистой оболочки носа и ВЧП [5, 9].

Вызванные нейротрофические расстройства мы исследовали на модели деафферентации путем одностороннего пересечения верхнечелюстного нерва в месте его выхода из полости черепа в крыловидно-небную ямку. Травма нерва в зоне его прохождения за скуловой костью в подглазничной борозде исключает повреждение ВЧП при оперативном доступе. После проведения анестезии животного иммобилизуют на трех нитях-держалках (2 резцовые и 1 щечная на стороне вмешательства). Щечная держалка формируется путем проведения толстой капроновой нити прямой иглой из преддверия полости рта наружу через жевательную мышцу на стороне вмешательства. Верхняя и нижняя резцовые держалки в виде петель накладываются на соответствующие зубы. Левая рука оператора фиксирует щечную и верхнюю резцовые нити, при их натяжении открывается преддверие полости рта на стороне операции. Натянутая ассистентом нижняя резцовая нить фиксирует рот животного в максимально открытом положении. Для предупреждения аспирации дыхательных путей кровью голова животного повернута набок, на сторону вмешательства.

Оперативный доступ производится на участке верхнего этажа преддверия полости рта от скуловой уздечки до последнего верхнего моляра. Рассекается слизистая оболочка преддверия рта горизонтальным разрезом длиной 5–8 мм. Края раны разводятся распатором. При помощи специально изготовленного крючка с плоской заточкой, изгибом по отношению к оси  $\frac{3}{4}$  и диаметром изгиба 3 мм, тупым путем раздвигая рыхлую клетчатку, выводят в рану верхнечелюст-

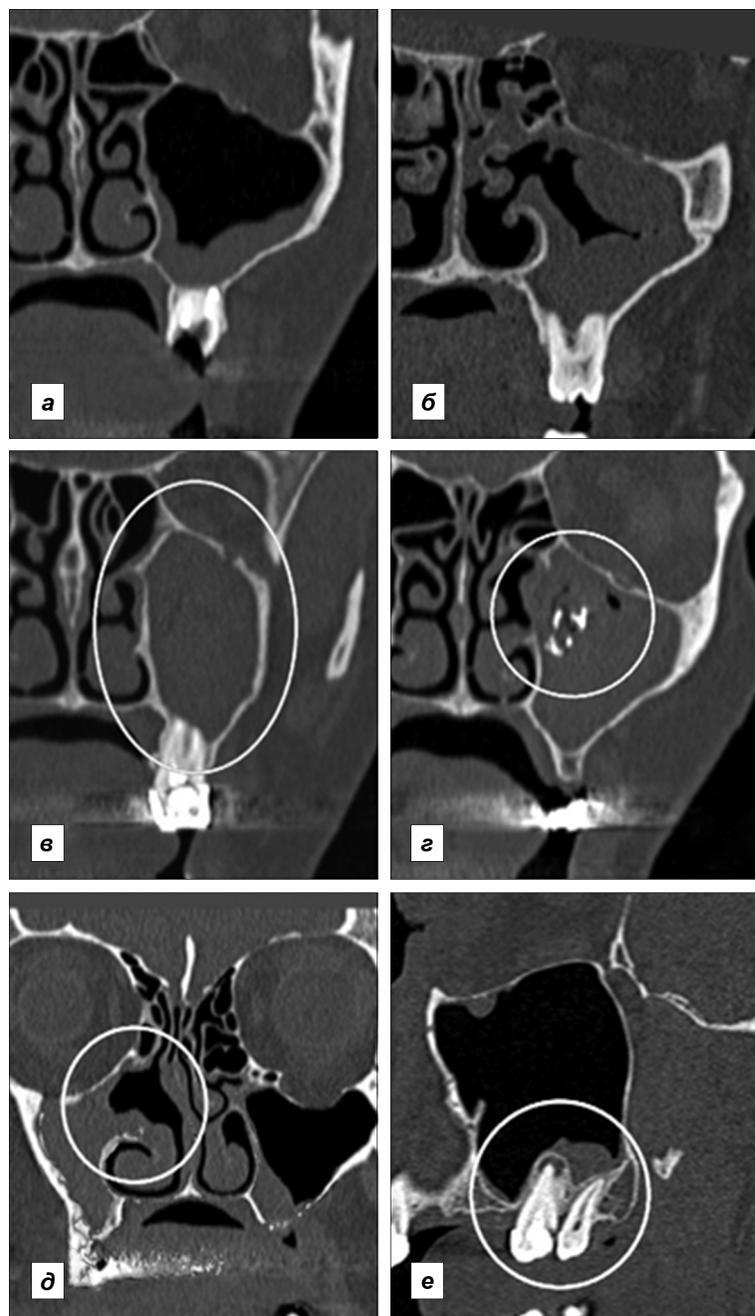


Рис. 3. Патология носа и околоносовых пазух.

*a* – снижение пневматизации гайморовой пазухи на  $\frac{1}{3}$ ; *b* – снижение пневматизации гайморовой пазухи на  $\frac{2}{3}$ ; *в* – отсутствие пневматизации гайморовой пазухи; *г* – инородное тело гайморовой пазухи (пломбирочный материал); *д* – резецированная средняя носовая раковина; *е* – хронический одонтогенный очаг в области дна гайморовой пазухи. Компьютерные томограммы; *a–д* – фронтальные срезы, *е* – сагиттальный срез.

ной нерв. Оперативный прием – рассечение нервного ствола – осуществляли скальпелем. При разделении нерва на центральный и периферический отрезки крючок самопроизвольно освобождается. Операционная рана обрабатывается раствором слабого антисептика, в качестве повязки используется кератопластическая мазь. Общее время операции без учета введения в наркоз составляет 30–40 с.

Для формирования острой травмы верхнечелюстного синуса животным на фоне анестезии наносят однократную компрессию в подглазничной области зажимом типа Бильрот без повреждения целостности кожных покровов. У травми-

рованных животных на визиограммах в горизонтальной проекции определяются множественные повреждения костей лицевого отдела: перелом наружной стенки пазухи; перелом скуловой кости и дуги; перелом верхней челюсти с изменением конфигурации подглазничного канала и компрессией *n. infraorbitalis* (рис. 4).

После моделируемой травмы в слизистой оболочке появляются характерные деструктивные и репаративно-пролиферативные изменения (рис. 5). С 1-х по 3-и сутки после травмы на срезах слизистой оболочки наблюдается выраженная воспалительная и тучно-клеточная реакция. При этом форма ядра тучных клеток значительно изменена: она имеет неправильную форму с наличием выростов и инвагинаций, хроматин преимущественно в конденсированном состоянии, расположен под ядерной мембраной. На 7-е сутки эксперимента вблизи зоны повреждения мы определяли явления тканевого отека и выброс секреторных гранул тучных клеток в межклеточное пространство [3]. Изменения слизистой оболочки репаративно-продуктивного характера начинают проявляться примерно на 14-е сутки эксперимента. В этом случае тучно-клеточная реакция уже незначительно выражена, секреторные гранулы выявляются лишь во внеклеточном пространстве и в меньшем количестве с наличием в них дистрофических изменений в виде вакуолизации цитоплазмы и фестончатости наружного контура. Наряду с этим определяется пролиферация фибробластов. В межклеточном пространстве видны явления коллагенообразования с появлением во внеклеточном пространстве поперечно и продольно срезанных волокон. В отдаленные сроки после травмы (21–28-е сутки) в слизистой оболочке остаются в небольшом количестве недифференцируемые клетки с поврежденным ядром и клеточный детрит, определяемый также в просвете некоторых сосудов, что свидетельствует о резорбции поврежденной ткани.

Следует подчеркнуть, что во все сроки после травмы отмечается своеобразная дегенерация клеток с резким изменением формы ядра и его фрагментацией, что, возможно, представляет собой проявление травматического стресса и/или апоптоза [2, 6, 10, 11].

#### Роль апоптоза в репарации слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи

Апоптоз является общебиологическим феноменом, позволяющим регулировать численную популяцию ткани, избавляя ее от устаревших или утративших функциональное значение клеточных элементов [5, 12]. Поэтому иммуноцитохимически выявляемые с помощью метода TUNEL признаки апоптоза могут быть обнаружены в тканях интактной слизистой оболочки: незначительное число эпителиоцитов, а также популяция фибробластов собственной пластинки, подслизистой и фиброзной основы слизистой оболочки неизменно присутствуют в тканях контрольных животных [1].

Интенсивная флюоресценция ядер апоптотических клеток, окрашенных с помощью метода TUNEL, показывает признаки фрагментации ДНК (рис. 6). Последние выглядят как флюоресцирующие точки (апоптотические тельца), которые, сливаясь, образуют кольца, полукольца, а также сплошные однородные конгломераты. Морфология апоптотических клеток не зависит от вида и сроков нанесения травмы, меняется лишь их количество и локализация по слоям слизистой оболочки. Так, при перерезке верхнечелюстного нерва они преобладают в эпителиальном слое в ближайший период после травмы (1–7-е сутки), градиентно “смещаясь” в глубокие

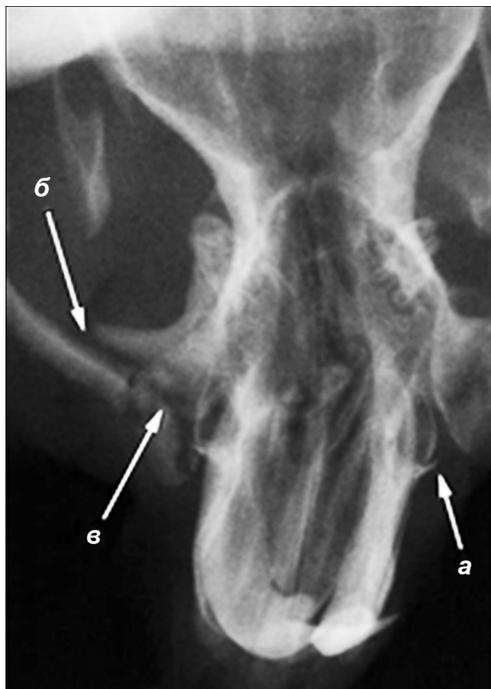


Рис. 4. Визиограмма лицевого отдела головы крысы в горизонтальной проекции после нанесения травмы.

*а* – перелом наружной стенки верхнечелюстного синуса; *б* – перелом скуловой кости и дуги; *в* – перелом верхней челюсти.

отделы слизистой оболочки. На 14–21-е сутки эксперимента основное большинство маркированных клеток локализуется в подслизистой основе, где они концентрируются главным образом в периваскулярных пространствах. При этом стенки микрососудов при применении метода TUNEL не реагируют. Локализация p53- и Bcl2-иммунореактивности в слизистой оболочке ВЧП не совпадает и зависит от срока нанесения травмы [1].

В 1-е сутки эксперимента проапоптотический фактор p53 выявляется в эпителиальном слое в виде единичных скоплений. Затем их количество начинает преобладать, достигая максимума на 14–21-е сутки после перерезки верхнечелюстного нерва. Картина распределения антиапоптотического фактора Bcl2 имеет противоположную тенденцию. В 1–3-и сутки он обнаруживается практически повсеместно с преимущественной локализацией в эпителиальном слое и периваскулярных пространствах подслизистой основы. В позднем периоде после перерезки верхнечелюстного нерва локализация Bcl2-иммунореактивных клеток существенно не меняется, однако интенсивность иммунореактивности значительно повышается в подслизистой основе и фиброзном слое слизистой оболочки. Можно полагать, что экспрессия Bcl2 в отсроченный период деафферентации лимитирует количество апоптотических клеток, создает благоприятный фон для пролиферации, выживания и активного функционирования соответствующих слоев слизистой оболочки [1].

Как показали наши исследования, выраженность апоптоза в тканях травмированной слизистой оболочки имеет двухфазную динамику с максимумом на 3-и и 21-е сутки. В этом случае трудно определить, какая популяция эпителиоцитов (реснитчатых или бокаловидных) страдает в большей мере. Апоптотические ядра визуализируются во всей толще многорядного эпителия и на протяжении слизистой оболочки имеют тенденцию к очаговому группировкам. Наряду с участками, содержащими активно погибающие клетки, встречаются зоны, где выраженность апоптоза минимальна и находится

на контрольных уровнях. Кроме того, встречаются участки, где в процесс вовлечены исключительно клетки, ядродержащие сегменты которых расположены в поверхностных слоях эпителиального пласта.

Вторая волна апоптоза формируется на 21-е сутки. Анализ препаратов позволяет предполагать, что типичный ячеистый, “дырявый”, вид эпителия на препаратах, докрашенных метиловым зеленым, появляется благодаря предшествующей гибели именно бокаловидных эпителиоцитов. Апоптоз клеточных элементов собственной пластинки и подслизистой основы сопровождается последовательной активацией процесса в тучных клетках, а затем в цитоплазме фибробластов. Именно эти клетки становятся доминирующим типом, выявляемым на последующих этапах с помощью метода TUNEL. Наибольшую активность при травме процессы апоптоза приобретают в тканях фиброзной основы. За время эксперимента удельная плотность фибробластов, вовлеченных в процесс апоптоза, динамически увеличивается втрое. Топография распределения TUNEL-позитивных структур соотносится с локализацией про- и антиапоптотических факторов p53 и Bcl2 (рис. 7). Нами выявлены эпителиоциты с высокой активностью p53 в ранние сроки после травмы. Такие клетки локализируются в основном на верхних уровнях эпителиального пласта. В этот период Bcl2 здесь практически не определяется. Количество Bcl2-реактивных клеток начинает возрастать примерно с 7-х суток после нанесения повреждения и прослеживается в течение 20 дней. В этот период p53-иммунореактивные элементы появляются в подслизистой основе и наружной фиброзной оболочке.

При травме и хроническом риносинусите у человека со стороны клеток слизистой оболочки ВЧП также регистрируется ярко выраженная апоптотическая реакция. Однако специфика повреждающего воздействия влечет за собой появление здесь уникального паттерна распределения апоптотических клеток. Так, при травме апоптотические ядра визуализируются во всей толще многорядного эпителия и на протяжении слизистой оболочки имеют тенденцию к очаговому группировкам. Наряду с участками, содержащими активно погибающие клетки, встречаются зоны, где выраженность апоптоза минимальна и находится на контрольных уровнях. Кроме того, встречаются участки, где в процесс вовлечены исключительно клетки, ядродержащие сегменты которых расположены в поверхностных слоях эпителиального пласта. В условиях хронического воспаления апоптотические клетки, напротив, доминируют на глубоких уровнях подслизистой основы и, по всей видимости, относятся к фибробластоподобным и тучным клеткам [2, 3].

Известно по крайней мере несколько генов, ответственных за развитие апоптоза в слизистых оболочках. Среди них есть как индукторы – Fas/apo1, p53 [10, 13, 14], так и ингибиторы апоптоза – bcl2, bclx, bax [15, 16]. Наиболее изучены гены раннего немедленного ответа и соответствующие им белки. В частности, белок p53, известный как регулятор клеточного цикла и супрессор опухолей, участвует в восстановлении ДНК поврежденной клетки. Так, при экспериментальной травме нервных трактов в спинном мозге максимум содержания p53 определяется через 2 сут, к 7-м суткам посттравматического периода этот белок исчезает. Обнаруживается p53 и на некотором удалении от места травмы спинного мозга, что является ранним ответом, предшествующим валлеровской дегенерации волокон [17–19].

Таким образом, общий эффект моделируемой травмы можно оценить как сумму первичной гибели клеток слизистой оболочки и вторичного распространенного повреждения – апоптоза вблизи места травмы и на отдалении.

## Заключение

Приведенные данные необходимы для углубленного изучения роли модулирующих цитопротективных и цитотоксических эффектов в процессах репарации и позволяют

представить новаторскую концепцию взаимодействия молекулярных факторов апоптоза при травме и хроническом воспалении слизистой оболочки ВЧП. Посттравматическая регенерация протекает одновременно со снижением плотности апоптотических эпителиоцитов и повышением апоптотического индекса в глубоких слоях слизистой оболочки в поздние сроки деафферентации. При интенсивной экспрессии Bcl2 в раннем периоде после травмы верхнечелюстного нерва отмечается низкая экспрессия p53 и соответственно низкий апоптотический индекс. В отсроченный период после травмы резко возрастает экспрессия p53 и критически снижается экспрессия Bcl2, что сопровождается интенсивным апоптозом клеток слизистой оболочки. Экспериментальные модели деафферентации и травмы слизистой оболочки соотносятся с клинико-морфологической динамикой изменений при хроническом синусите у человека. Этот трансляционный подход необходим при разработке рекомендаций по реабилитации больных с травматическим верхнечелюстным синуситом и пациентов с проведенной гайморотомией, реконструктивными операциями на средней зоне лица, в том числе с дентальной имплантацией и синуслифтингом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Едранов С.С., Мотавкин П.А. Апоптоз как механизм повреждения слизистой оболочки максиллярной пазухи крысы при экспериментальном пересечении верхнечелюстного нерва. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012; 153(4): 518–23.
2. Едранов С.С., Цой Хак Бон, Хетеева И.П. Динамика апоптоза и его регуляция при травме верхнечелюстного синуса. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2013; 1: 12–6.
3. Едранов С.С. *Посттравматический гайморит: вопросы патогенеза. Экспериментальное и клиническое исследование*. Владивосток: Медицина Дальнего Востока; 2013.
4. Едранов С.С., Цой Хак Бон, Хетеева И.П. Клиническая морфология посттравматического воспаления и репарации скуло-верхнечелюстного комплекса. *Российский стоматологический журнал*. 2013; 2: 13–6.
5. Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю. Морфологическая характеристика апоптоза и его значение в нейрогенезе. *Морфология*. 2007; 131(2): 16–28.
6. Пальцев М.А. Молекулярные основы апоптоза. *Вестник РАМН*. 2002; 72(1): 13–21.
7. Slovirer R. Apoptosis: a guide for perplexed. *Trends Pharmacol. Sci.* 2002; 23: 19–24.
8. Коломыйцев В.П., Коротченко В.В. Состояние нейронов верхнего шейного симпатического и гассерова ганглиев в условиях экспериментального синуса. В кн.: *Современные методы диагностики и лечения заболеваний верхних дыхательных путей*. Киев: Б.и.; 1990: 90–111.
9. Niidome T., Morimoto N., Iijima S., Akaike A., Kihara T., Sugimoto H. Mechanisms of cell death of neural progenitor cells caused by trophic support deprivation. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 548: 1–8.
10. Chung E.Y., Kim S.J., Ma X.J. Regulation of cytokine production during phagocytosis of apoptotic cells. *Cell Res.* 2006; 16: 154–61.
11. Moll U.M., Zaika A. Nuclear and mitochondrial apoptotic pathways of p53. *FEBS Lett.* 2001; 493: 65–9.
12. Meier P., Finch A., Evan G. Apoptosis in development. *Nature*. 2000; 407: 796–801.
13. Chae I.H., Park K.W., Kim H.S., Oh B.H. Nitric oxide-induced apoptosis is mediated by Bax/Bcl2 gene expression, transition of cytochrome c, and activation of caspase-3 in rat vascular smooth muscle cells. *Clin. Chim. Acta.* 2004; 341: 83–91.
14. Ferri K. Apoptosis control in syncytia induced by thy HIV type 1-envelope glycoprotein complex, role of mitochondria and caspase. *J. Exp. Med.* 2000; 192: 1081–92.
15. Hengarten O.M. The biochemistry of apoptosis. *Nature*. 2000; 407: 770–5.
16. Perecko T., Drabikova K., Rackova L., Ciz M. et al. Molecular targets of the natural antioxidant pterostilbene: effect on protein kinase C, caspase-3 and apoptosis in human neutrophils *in vitro*. *Neuroendocrinol. Lett.* 2010; 28: 34–8.
17. Neary J.T., Zimmermann H. Trophic functions of nucleotides in the central nervous system. *Trends Neurosci.* 2009; 32: 189–98.
18. van Delft M.F., Huang D.C. How the Bcl-2 family of proteins interact to regulate apoptosis. *Cell Res.* 2006; 16: 203–13.
19. Yan N., Shi Y. Mechanisms of apoptosis through structural biology. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2005; 21: 35–56.

Поступила 13.08.14

## REFERENCES

1. Edranov S.S., Motavkin P.A. Apoptosis as a mechanism of injury to the mucosa maxillary sinuses sinus of rats during the experimental crossing of the maxillary nerve. *Byulleten' experimental'noy biologii i meditsiny*. 2012; 153(4): 518–23. (in Russian)
2. Edranov S.S., Tsoy Khak Bon, Kheteeva I.P. Dynamics of apoptosis and its regulation in injury to the maxillary sinus. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 1: 12–6. (in Russian)
3. Edranov S.S. *Posttraumatic Sinusitis: Issues of Pathogenesis. Experimental and Clinical Study. [Posttraumaticheskiy gaymorit: voprosy patogeneza. Eksperimental'noe i klinicheskoe issledovanie]*. Vladivostok: Meditsina Dal'nego Vostoka; 2013. (in Russian)
4. Edranov S.S., Tsoy Khak Bon, Kheteeva I.P. Clinical morphology of post-traumatic inflammation and repair Skula-maxillary complex. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal*. 2013; 2: 13–6. (in Russian)
5. Kalinichenko S.G., Matveyeva N.Yu. Morphological characteristics of apoptosis and its role in neurogenesis. *Morfologiya*. 2007; 131(2): 16–28. (in Russian)
6. Pal'tsev M. A. Molecular basis of apoptosis. *Vestnik RAMN*. 2002; 72(1): 13–21. (in Russian)
7. Slovirer R. Apoptosis: a guide for perplexed. *Trends Pharmacol. Sci.* 2002; 23: 19–24.
8. Kolomyitsev V.P., Korotchenko V.V. State of the neurons of the superior cervical sympathetic and Gasser ganglia in the experimental conditions of sinusitis. In: *Modern Methods of Diagnostics and Treatment of Diseases of the Upper Respiratory Tract [Sovremennyye metody diagnostiki i lecheniya zaboylevaniy verkhnikh dykhatel'nykh putey]*. Kiev; 1990: 90–111. (in Russian)
9. Niidome T., Morimoto N., Iijima S., Akaike A., Kihara T., Sugimoto H. Mechanisms of cell death of neural progenitor cells caused by trophic support deprivation. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 548: 1–8.
10. Chung E.Y., Kim S.J., Ma X.J. Regulation of cytokine production during phagocytosis of apoptotic cells. *Cell Res.* 2006; 16: 154–61.
11. Moll U.M., Zaika A. Nuclear and mitochondrial apoptotic pathways of p53. *FEBS Lett.* 2001; 493: 65–9.
12. Meier P., Finch A., Evan G. Apoptosis in development. *Nature*. 2000; 407: 796–801.
13. Chae I.H., Park K.W., Kim H.S., Oh B.H. Nitric oxide-induced apoptosis is mediated by Bax/Bcl2 gene expression, transition of cytochrome c, and activation of caspase-3 in rat vascular smooth muscle cells. *Clin. Chim. Acta.* 2004; 341: 83–91.
14. Ferri K. Apoptosis control in syncytia induced by thy HIV type 1-envelope glycoprotein complex, role of mitochondria and caspase. *J. Exp. Med.* 2000; 192: 1081–92.
15. Hengarten O.M. The biochemistry of apoptosis. *Nature*. 2000; 407: 770–5.
16. Perecko T., Drabikova K., Rackova L., Ciz M. et al. Molecular targets of the natural antioxidant pterostilbene: effect on protein kinase C, caspase-3 and apoptosis in human neutrophils *in vitro*. *Neuroendocrinol. Lett.* 2010; 28: 34–8.
17. Neary J.T., Zimmermann H. Trophic functions of nucleotides in the central nervous system. *Trends Neurosci.* 2009; 32: 189–98.
18. van Delft M.F., Huang D.C. How the Bcl-2 family of proteins interact to regulate apoptosis. *Cell Res.* 2006; 16: 203–13.
19. Yan N., Shi Y. Mechanisms of apoptosis through structural biology. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2005; 21: 35–56.

Received 13.08.14