

УДК 616.216.1-002-08:616-008.092.18

## КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ

С.С. Едранов

Тихоокеанский государственный медицинский университет (6900950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

**Ключевые слова:** оксид азота, индуцибельная нитроксидсинтаза, апоптоз, верхнечелюстной синус.

### CELLULAR AND MOLECULAR ASPECTS OF POSTTRAUMATIC REGENERATION OF THE MUCOSA OF THE PARANASAL SINUSES

S.S. Edranov

*Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation)*

**Summary.** Reparative regeneration is the process of restoration of the lost cells and their interactions with the nearest microenvironment. The article provides the analysis of literature data and own researches of the author on the regenerative potential of injured mucosa of the maxillary sinus in humans and animals. It was examined the regulatory mechanisms of reparative regeneration, as well as the importance of nitric oxide and other trophic factors in maintaining the cytoprotective effects of second messengers. It is emphasizes the leading role of nitric oxide in the potentiation of apoptosis in damaged and newly formed cells of the mucous membrane, as well as summarizes the pharmacological correction of the exposure.

**Keywords:** nitric oxide, inducible nitroxide synthase, apoptosis, maxillary sinus.

Pacific Medical Journal 6 2016, No. 2, p. 67–71.

Регенерация реализуется через сложный процесс взаимодействия различных камбиальных и коммитированных клеток и малых регуляторных молекул [8, 12]. Модулирующие влияния со стороны ближайшего микроокружения осуществляют контроль за экспрессией вторичных клеточных мессенджеров, цитокинов и трофических факторов, а также участвуют в запуске генетических программ эндогенной цитопротекции и апоптоза [4–6]. Суммарная активность этих факторов устраняет дезинтеграцию во взаимодействии сложных и часто разнонаправленных молекулярно-биохимических механизмов, возникающих при травме или воспалении, восстанавливая их нормальный баланс [10].

В настоящей работе рассмотрены наиболее общие закономерности взаимодействия клеток и их регуляции при восстановлении тканей околоносовых пазух (ОНП) после повреждения.

### Морфогенез регенераторного процесса и его регуляция

Все регенераторные процессы имеют общие морфогенетические свойства и складываются из двух этапов – пролиферации и дифференцировки [4, 8]. В фазу пролиферации размножаются камбиальные или молодые недифференцированные клетки. В слизистой оболочке верхнечелюстной пазухи описаны как внутриклеточная (элементарная и универсальная),

так и клеточная формы регенерации, отражающие непрерывно текущий процесс распада и синтеза веществ на молекулярном и ультраструктурном уровнях [2, 4]. Особенно это явление подчеркнуто на начальных стадиях онтогенеза, когда закономерно превалирует клеточная регенерация. С возрастом ее интенсивность понижается, а удельный вес внутриклеточного механизма, напротив, возрастает [8]. Это положение косвенно подтверждается рентгенологическими изменениями. Так, структура губчатого вещества кости альвеолярных отростков челюстей с крупнопетлистого рисунка, характерного для детей, изменяется на мелкопетлистый, присущий людям зрелого возраста [4]. Одновременно с этим происходят изменения содержания стромальных стволовых клеток-предшественников фибробластов, а также остеогенных клеток-предшественников, количество которых уменьшается обратно пропорционально возрасту [1, 4, 12]. Изменение границ между морфологическими элементами структур различной природы наблюдается и в условиях патологии, когда на месте одной, частично дегенерирующей ткани, происходит компенсаторно-регенераторное разрастание другой. Например, при пародонтите нарушение целостности зубодесневой связки и сопровождается вращением в нее эпителия слизистой оболочки [1]. Отметим, что молекулярно-клеточные процессы физиологической и репаративной регенерации базируются на фундаментальных гистогенетических закономерностях: интеграции (взаимообусловленное развитие различных локусов поврежденной ткани), детерминации (наследственно обусловленное развитие) и гетерохронии (разновременное развитие) [8]. Обновление морфофункциональной целостности поврежденной слизистой оболочки представляет результат корректирующего взаимодействия клеток эпителиального пласта, подслизистой соединительной ткани и кости [1, 4].

Большинство исследователей разделяет точку зрения о существовании «двойного обеспечения» слизистой оболочки за счет так называемых детерминированных и индуцибельных клеток-предшественников, отличных по локализации, регенераторному потенциалу и механизмам дифференцировки [1, 8]. Однако детерминированные клетки не требуют для проявления своих свойств каких-то дополнительных воздействий или индукторов [12, 19]. Коммитированные стромальные клетки-предшественники (общие для клеток фибробластического ряда) могут быть выделены из костного мозга в виде диплоидных штаммов. Они

представляют собой клетки, которые рассматриваются как детерминированные, то есть не требуют для проявления камбиальных свойств каких-то дополнительных воздействий [16]. Направление дифференцировки таких элементов определяется состоянием микроокружения и наличием специфического молекулярного индуктора или трофического фактора [10]. Однако, по другой точке зрения, в регенерации кости и ассоциированной с ней слизистой оболочки участвуют гетерогенные популяции клеток-предшественников, которые различаются локализацией, происхождением и исходными потенциями к дифференцировке [12, 16, 19]. Так, наличие тесной взаимосвязи эпителия слизистой оболочки и кости в области прикрепления десны позволяет предполагать наличие особой формы регенерации, возникающей при взаимодействии клеток разной тканевой природы. Примером такого взаимодействия служит зуб, как продукт формообразующего взаимоотношения мезенхимы и эпителиальной выстилки первичной полости рта. Архитектоника пульпы и костного содержимого альвеолярных отростков челюстей, периферийное расположение одонтобластов и остеобластов, а также сходство микроциркуляторного окружения могут указывать на органнй тип регенерации зуба путем взаимодействия вышеупомянутых тканей между собой.

Гомеостатическую регуляцию сбалансированности процессов синтеза и распада в соединительной ткани слизистой оболочки можно представить в виде системы замкнутых взаимосвязанных контуров [8, 10]. Относительно верхнечелюстной пазухи внутренний контур саморегуляции замыкается на фибробластах, находящихся на разных стадиях дифференцировки. Этот феномен строится на взаимодействии между гистогенетически разными, но топографически взаимосвязанными типами мезенхимальных клеток [16]. Следующий контур базируется на прямых и обратных связях клеток из разных источников – эпителия и мезенхимы. В целостном организме постоянно осуществляется коррекция этих короткодистантных взаимодействий через иммунонейроэндокринные связи, которые обеспечивают тонкую подстройку соединительной и эпителиальной ткани к требованиям конкретной метаболической ситуации [1, 4, 10]. Иммунонейроэндокринная система, составляющая внешний контур регуляции, посредством выработки гормонов и нейрогуморальных стимулов осуществляет оперативное перераспределение потоков энергетического и пластического обеспечения в зоне повреждения [8].

На модели травмы верхнечелюстного синуса установлена смена последовательности клеточных реакций, отражающих основной дизайн клеточных перестроек, характерных для описанных контуров регуляции репаративного процесса [4]. После моделируемой травмы в слизистой оболочке наблюдаются характерные деструктивные и репаративно-пролиферативные изменения. С первых по третьи сутки после травмы на срезах слизистой оболочки регистрируется выраженная

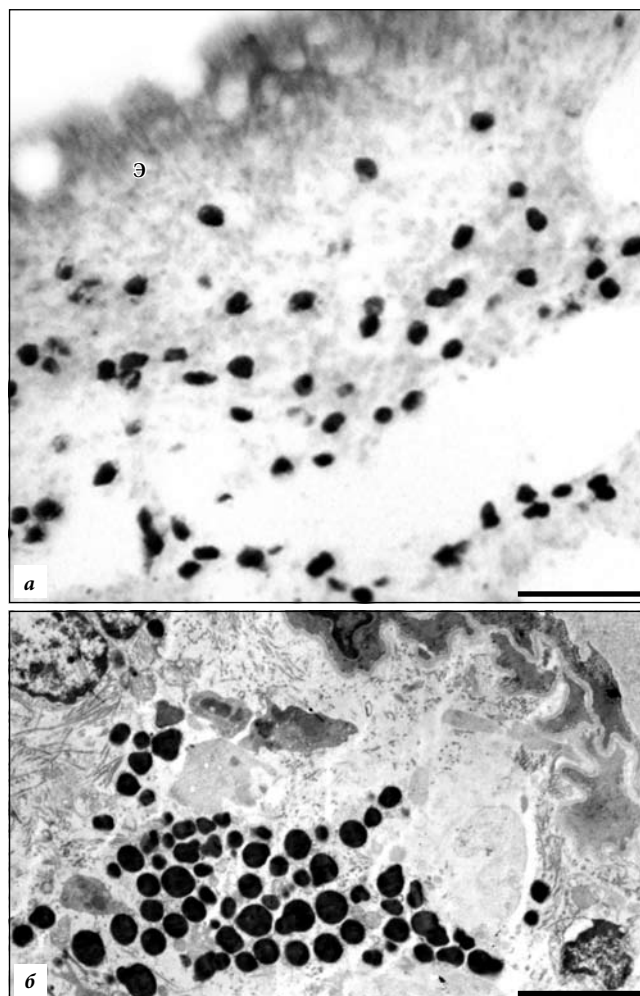


Рис. 1. Тучные клетки слизистой оболочки ОНП крысы при экспериментальном переломе верхней челюсти:

*а* – тучноклеточная инфильтрация подслизистой основы на 3-и сутки эксперимента (Э – эпителиальный слой); *б* – дегрануляция тучной клетки на 7-е сутки после травмы; *а* – реакция на NADPH-диафоразу, *б* – электронограмма. Масштаб: *а* – 50 мкм; *б* – 5 мкм.

воспалительная и тучноклеточная реакция (рис. 1, а). На 7-е сутки эксперимента вблизи зоны повреждения определяются тканевой отек и выброс секреторных гранул тучных клеток в межклеточное пространство (рис. 1, б). Изменения слизистой оболочки репаративно-продуктивного характера начинаются примерно на 14-е сутки. В этом случае тучноклеточная реакция уже незначительна, секреторные гранулы лаброцитов выявляются лишь во внеклеточном пространстве и в меньшем количестве. Наряду с этим определяется пролиферация фибробластов, а в межклеточном пространстве видны явления коллагенообразования. 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 лимфатических коллекторов, что свидетельствует о резорбции поврежденной ткани. Следует подчеркнуть, что на всех сроках после травмы отмечается своеобразная дегенерация клеток с резким изменением формы ядра и его фрагментацией,

что, возможно, служит проявлением травматического стресса и/или апоптоза.

При репаративной посттравматической регенерации в слизистой оболочке челюстных пазух экспрессируются различные трофические молекулы, направляющие процессы клеточной дифференцировки. К ним относятся семь костных морфогенетических белков кости, девять металлопротеиназ, два инсулиноподобных фактора роста, цитокины (в т.ч., интерлейкины 1, 6 и 11) [15, 22]. Блокада или недостаток этих факторов приводит к синтезу атипичного нестабильного коллагена, обедненного оксипролином. В этом случае репаративная регенерация легко переходит в патологическую, а сформированный рубец не способен выполнять надлежащую механическую нагрузку. Это ведет к рецидивирующей окклюзионной травме, которая может быть самостоятельным патогенетическим фактором хронического воспаления в пазухе [4]. Не исключено также нарушение образования фибрилл и во внеклеточном матриксе, когда агрегация молекул коллагена идет по принципу «спонтанной самосборки», образуя вместо рыхлой соединительной ткани грубоволокнистый остеоид [10].

Баланс между эпителиальным и остеогенерирующим пулом клеток поддерживает RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand) и остеокластический фактор дифференцировки. Они идентифицированы как лиганды и рецепторы семейства фактора некроза опухоли и выполняют роль критических регуляторов остеокластогенеза [12, 15, 19]. Предшественники остеокластов, которые экспрессируют RANKL, распознают остеокластический фактор дифференцировки и через межклеточные взаимодействия с остеобластами и стромальными клетками дифференцируются в остеокласты при наличии макрофагального колониестимулирующего фактора [10, 12]. Межклеточную сигнализацию в слизистой оболочке обеспечивает также оксид азота.

#### Оксид азота и апоптоз как факторы повреждения и посттравматической репарации клеток

Взаимосвязь выработки оксида азота и трофических факторов продемонстрирована при регенерации утраченных клеток эпителия и соединительной ткани кожи, верхних дыхательных путей и слизистой оболочки кишечника [9, 22]. В этой ситуации оксид азота выполняет функцию стыковочного звена в пространственных взаимодействиях между клетками и обеспечивает выраженный цитопротективный эффект в условиях гипоксии, травмы или воспаления [7, 11, 25]. Эти эффекты поддерживаются нитроксидопосредованной вазодилатацией и положительным влиянием этого газа на процессы метаболической компенсации повреждения.

Эндогенное образование оксида азота в ответ на какое-либо изменение внутренней среды приводит к высвобождению ряда других регуляторов, в том числе и модуляторных пептидов, для которых

нитроксидзависимый сигнал является индуктором. Эффекторная последовательность факторов образует своеобразный регуляторный «континуум», где их совместное действие однонаправленно, а конечный эффект будет суммированным и продолжительным. Так, оксид азота способен регулировать активность про- и противовоспалительных цитокинов через модуляцию активности их рецепторов [9, 13]. Подобные эффекты проявляют выраженные трофические и генераторные свойства [14].

Данные гистохимических исследований и количественного биохимического анализа позволяют выделить несколько источников, поддерживающих основной пул оксида азота в слизистой оболочке ОНП (рис. 2, а). Валовый синтез оксида азота здесь неизменно регистрируется в эпителии, фибробластах, тучных клетках, эндотелиоцитах и многочисленных нервных волокнах. Редукция его выработки отмечается при полной обструкции остиомеатального комплекса и риносинуситах [21]. В организме человека наибольшая концентрация оксида азота определяется именно в полости ОНП [24]. Этот показатель – прецизионный метод диагностики функциональных состояний слизистой оболочки пазух, а также при лечении их заболеваний и риносинуситов различного генеза [14].

По нашим наблюдениям, в слизистой оболочке верхнечелюстной пазухи человека определяется кальций-независимая индуцибельная нитрооксидсинтаза (iNOS). Энзим находится преимущественно в растворимой форме, менее зависим от кальмодулина и может экспрессироваться в эпителиальных клетках (рис. 2, а, б). Имуннореактивность к iNOS наблюдается в шиповатом слое, нейрональная NOS локализуется, главным образом, в подапикальной части эпителия, а эндотелиальная NOS – только в его наиболее верхних слоях [21]. Таким образом, самой распространенной изоформой в слизистой оболочке пазух, по всей видимости, является iNOS [4]. За выработку оксида азота отвечает активная мембраносвязанная изоформа энзима; другая изоформа – растворимая – находится в цитоплазме эпителиоцитов в неактивном состоянии [21]. В условиях физиологической нормы цитопротективные и вазорелаксирующие эффекты оксида азота дополняются его локальным действием на мукоцилиарную активность [18, 23]. Так, экзогенное подведение L-аргинина или введение нитропруссид натрия ведут к усилению колебательных движений ресничек носовой полости [13]. Это явление коррелирует с изменениями активности NADPH-диафоразы в клетках слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи и поступающих сюда нервных волокон [4].

Усиление активности iNOS при травме и хроническом риносинусите, как правило, сопровождается повышением апоптотического индекса клеток слизистой оболочки [4]. В этой ситуации обнаруживаются характерные признаки программированной гибели клеток: конденсация хроматина, сморщивание цитоплазмы при сохранных мембранных органеллах и разделение

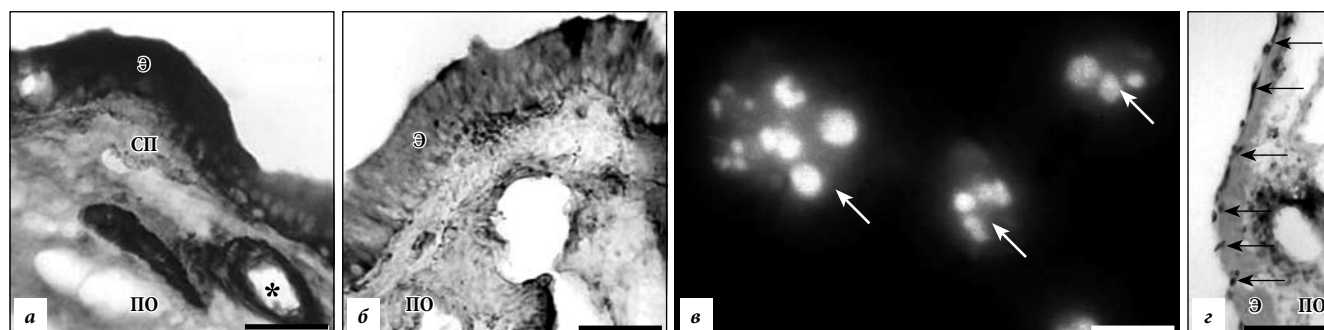


Рис. 2. Апоптоз NOS-реактивных клеток слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи человека при хроническом риносинусите:

а – индукция NOS в эпителии и стенке микрососудов (звездочка); б – iNOS в эпителиоцитах, тучных клетках и фибробластах подслизистой основы; в – апоптотические тельца и фрагментированные ядра (стрелки) фибробластоподобных клеток подслизистой основы; г – TUNEL-иммунореактивные клетки (стрелки) в поверхностном уровне эпителиального слоя. Э – эпителий, СП – собственная пластинка (слизистой оболочки), ПО – подслизистая основа. Окр.: а–в – реакция на NADPH-диафору, г – иммунофлуоресцентный метод TUNEL. Масштаб: а, б, г – 100 мкм; в – 10 мкм.

на отдельные фрагменты – апоптотические тельца (рис. 2, в, г). Однако специфика повреждающего воздействия влечет за собой появление уникального паттерна распределения апоптотических клеток. Так, при травме апоптотические ядра визуализируются во всей толще многорядного эпителия и на протяжении слизистой оболочки имеют тенденцию к очаговым группировкам. Наряду с участками, содержащими активно погибающие клетки, встречаются зоны, где выраженность апоптоза минимальна. Кроме того, регистрируются участки, где в процесс вовлечены исключительно клетки, ядродержащие сегменты которых расположены в поверхностных слоях эпителиального пласта. В условиях хронического воспаления апоптотические клетки, напротив, доминируют в глубоких уровнях подслизистой основы и, по всей видимости, относятся к фибробластоподобным и тучным (рис. 2, в).

Распространенность апоптоза при травме ОНП и риносинусите коррелирует с началом активной выработки оксида азота и белка p53, а превалирование продукции Bcl-2 совпадает с падением синтеза оксида азота [3]. Однако в этом принципиальном положении есть исключения. Так, хронический синусит у человека характеризуется гетерогенным вовлечением нитроксидергических клеток в апоптоз. Фибробласты и тучные клетки имеют здесь высокий апоптотический индекс, хотя и демонстрируют относительно низкую активность NOS [3, 5]. Между тем, эпителиальные клетки при массивном синтезе оксида азота подвержены апоптозу в значительно меньшей степени. Аналогичный феномен наблюдался в популяции тучных клеток в отсроченный период экспериментальной травмы пазухи у крыс [3].

Причины, ведущие к смещению апоптогенного действия оксида азота на противоположное представляются наиболее дискуссионными. Предлагается несколько сценариев развития этих событий. Так, оксид азота способен стимулировать апоптоз, непосредственно влияя на экспрессию p53 и цитокинов [17, 25]. Необходимо отметить, что подобные эффекты «срабатывают» только при его высоких концентрациях и массивной индукции NOS. С другой стороны, низкая

активность энзима и соответствующие низкие показатели выработки оксида азота могут активировать индукцию трофических факторов и таким образом предотвращать апоптоз [6, 15].

Показано, что при травме и/или хроническом воспалении оксид азота способен усиливать потенциал мембран митохондрий и изменять химическую структуру цитохрома С. В результате этого происходит повреждение цитохрома и высвобождение его из митохондрий, что в свою очередь активирует каспазу-3 [20]. *In vitro* установлено разрушающее действие оксида азота на клеточную ДНК [21]. Вместе с тем гистохимические исследования почек *in vivo* выявили значительное нарастание интенсивности апоптоза в клетках, где была наиболее выражена экспрессия iNOS [5, 6]. Это свидетельствует о действии iNOS и провоспалительных цитокинов, вырабатываемых макрофагами, в качестве триггерного механизма апоптоза. С другой стороны, имеются данные об антиапоптотном действии оксида азота. Согласно этим исследованиям, он стабилизирует каспазу, препятствуя их активации и блокируя Fas-индуцированный путь развития программированной гибели клеток [15].

Несмотря на то, что ключевая роль апоптоза в реализации физиологических процессов, связанных с поддержанием клеточного гомеостаза, не вызывает сомнений, показано, что он не является обязательной составляющей реализации большинства типовых патологических процессов. В этом можно убедиться на примере воспалительной реакции. Хотя для воспаления характерно повреждение тканей, гибель клеток при этом происходит преимущественно по механизму некроза и сопровождается выходом содержимого клеток в межклеточное пространство, что может стать причиной гибели соседних клеток и расплавления тканей [10]. Однако на завершающих этапах воспаления апоптозу принадлежит важная роль, поскольку в этот период происходит устранение вовлеченных в воспаление клеток, выполнивших свои функции [20].

Таким образом, активность нитроксидсинтаз является значимым фактором, который определяет апоптогенное и/или антиапоптотическое действие

оксида азота в разные сроки после травматического повреждения. Можно выделить два основных направления развития этого процесса: предотвращение вторичного повреждения клеток путем влияния оксида азота на апоптоз, и второе – стимуляция трофики и регенераторных способностей слизистой оболочки. Ингибирование апоптоза может способствовать регенерации, а его стимуляция в перспективе – оказывать цитопротективное влияние при вторичном повреждении продуктами воспалительных реакций. Необходимо отметить, что исследования различных путей регуляции апоптоза способствуют более глубокому и полному пониманию молекулярных механизмов формирования различных форм повреждения ткани, что, в свою очередь, необходимо для разработки новых подходов к коррекции этих состояний. Так, ведутся активные разработки фармакологического применения низкомолекулярных ингибиторов каспаз. Использование олигонуклеотидов-ингибиторов гена, отвечающего за выработку белка Bcl-2, уже находится в стадии клинических испытаний у онкологических больных [26]. Несомненно, исследования в области гистофизиологии апоптоза открывают широкие возможности для регуляции репаративных процессов после повреждения.

#### Литература

- Байдик О.Д., Сысолятин П.Г., Руденских Н.В. Особенности структурных изменений слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи при одонтогенных кистах // Институт стоматологии. 2011. № 2. С. 86–87.
- Дурново Е.А. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области: диагностика и лечение с учетом иммунной реактивности организма // Н. Новгород: Изд-во Нижегородской госмедикадемии, 2007. 196 с.
- Едранов С.С., Мотавкин П.А. Апоптоз как механизм повреждения слизистой оболочки максиллярной пазухи крыс при экспериментальном пересечении верхнечелюстного нерва // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2012. Т. 153, № 4. С. 518–523.
- Едранов С.С. Посттравматический гайморит: вопросы патогенеза. Экспериментальное и клиническое исследование. Владивосток: Медицина ДВ, 2013. 167 с.
- Едранов С.С., Цой Хак Бон, Хетеева И.П. Динамика апоптоза и его регуляция при травме верхнечелюстного синуса // Тихоокеанский медицинский журнал. 2013. № 1. С. 12–16.
- Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю. Морфологическая характеристика апоптоза и его значение в нейрогенезе // Морфология. 2007. Т. 131, № 2. С. 16–28.
- Калиниченко С.Г., Щава С.П., Матвеева Н.Ю. Ангиогенное и цитопротективное влияние основного фактора роста фибробластов в фокусе экспериментальной церебральной ишемии // Тихоокеанский медицинский журнал. 2009. № 2. С. 66–69.
- Серов В. В. От клеточной патологии Вирхова до молекулярной патологии сегодняшнего дня // Архив патологии. 2001. № 1. С. 3–6.
- Филиппова Н.А., Каминская Л.Ю., Михаленкова И.В. Продукты NO-синтазной активности и воспаление дыхательных путей: патофизиологическая роль при аллергических заболеваниях // Клиническая и лабораторная диагностика. 2006. № 8. С. 3–9.
- Шехтер А.Б., Серов В.В. Воспаление, адаптивная регенерация и дисрегенерация (анализ межклеточных взаимодействий) // Архив патологии. 1991. № 7. С. 7–14.
- Abba A.A. Exhaled nitric oxide in diagnosis and management of respiratory diseases // Ann. Thorac. Med. 2009. Vol. 4, No. 4. P. 173–181.
- Aravamudhan A., Ramos D.M., Nip J. [et al.]. Osteoinductive small molecules: growth factor alternatives for bone tissue engineering // Curr. Pharm. Des. 2013. Vol. 19, No. 19. P. 3420–3428.
- Crosswhite P., Sun Z. Nitric oxide, oxidative stress and inflammation in pulmonary arterial hypertension // J. Hypertens. 2010. Vol. 28, No. 2. P. 201–212.
- Degano B., Génesal M., Serrano E. [et al.]. Effect of treatment on maxillary sinus and nasal nitric oxide concentrations in patients with nosocomial maxillary sinusitis // Chest. 2005. Vol. 128, No. 3. P. 1699–1705.
- Dubikov A.I., Kalinichenko S.G. Small molecules regulating apoptosis in the synovium in rheumatoid arthritis // Scand. J. Rheumatol. 2010. Vol. 39, No. 5. P. 368–372.
- Gardner O.F., Alini M., Stoddart M.J. Mesenchymal Stem Cells Derived from Human Bone Marrow // Methods Mol. Biol. 2015. Vol. 1340. P. 41–52.
- Khoury M.P., Bourdon J.C. P53 isoforms: an intracellular microprocessor? // Genes Cancer. 2011. Vol. 2, No. 4. P. 453–465.
- Landis B.N., Lacroix J.S. Olfactory function and nasal nitric oxide // Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2009. Vol. 17, No. 1. P. 18–22.
- Lo K.W., Ashe K.M., Kan H.M., Laurencin C.T. The role of small molecules in musculoskeletal regeneration // Regen. Med. 2012. Vol. 7, No. 4. P. 535–549.
- Perecko T., Drabikova K., Rackova L. [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. Vol. 28. P. 34–38.
- Petruson K., Stalfors J., Jacobsson K.E. [et al.]. Nitric oxide production in the sphenoidal sinus by the inducible and constitutive isoforms of nitric oxide synthase // Rhinology. 2005. Vol. 43, No. 1. P. 18–23.
- Raap U., Kapp A. Neurotrophins in healthy and diseased skin // G. Ital. Dermatol. Venereol. 2010. Vol. 145, No. 2. P. 205–211.
- Serrano C., Valero A., Picado C. Nasal nitric oxide // Arch Bronconeumol. 2004. Vol. 40, No. 5. P. 222–230.
- Torretta S., Bossi A., Capaccio P. [et al.]. Nasal nitric oxide in children with adenoidal hypertrophy: a preliminary study // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2010. Vol. 74, No. 6. P. 689–693.
- Tzeng S.F., Huang H.Y. Downregulation of inducible nitric oxide synthetase by neurotrophin-3 in microglia // J. Cell Biochem. 2003. Vol. 90, No. 2. P. 227–233.
- Van Delft M.F., Huang D.C. How the Bcl-2 family of proteins interact to regulate apoptosis // Cell Res. 2006. Vol. 16. P. 203–213.

Поступила в редакцию 27.10.2015.

#### Клеточно-молекулярные аспекты посттравматической регенерации слизистой оболочки околоносовых пазух С.С. Едранов

Тихоокеанский государственный медицинский университет (6900950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

**Резюме.** Репаративная регенерация представляет собой процесс восстановления утраченных клеток и их взаимосвязей с ближайшим микроокружением. В статье приведен анализ данных литературы и собственных исследований автора по регенераторному потенциалу травмированной слизистой оболочки верхнечелюстного синуса у человека и животных. Рассмотрены регуляторные механизмы репаративной регенерации, а также значение оксида азота и других трофических факторов в поддержании цитопротективных эффектов вторичных мессенджеров. Подчеркивается ведущее значение оксида азота в потенциации апоптоза поврежденных и новообразованных клеток слизистой оболочки, а также обобщены данные по фармакологической коррекции этого воздействия.  
**Ключевые слова:** оксид азота, индуцибельная нитрооксидсинтаза, апоптоз, верхнечелюстной синус