

УДК 616-092.18

Роль процессов апоптоза в нарушении клеточной адаптации в ротовой полости

Шрамко Ю.И., Кубышкин А.В., Дурягина Л.Х., Иващенко Н.А., Таримов К.О.,
Кемпинская У.Р., Мухина А.С.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
295000, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7

Цель обзора: на основании анализа данных, опубликованных в современной медицинской научной литературе, систематизировать роль апоптоза в процессах клеточной адаптации в ротовой полости. В обзор включены данные зарубежных и отечественных исследований за последние 20 лет. Проведен анализ данных по выявлению причин и механизмов развития апоптоза при гипо- и гипербиотических процессах, а также при развитии злокачественных новообразований в полости рта. Выявлено, что существует ряд особенностей развития процессов клеточной адаптации в слизистой полости рта, имеющие в каждом случае специфичные конкретному фактору признаки апоптоза. Остается слабо изученной роль апоптоза в развитии атрофии в полости рта при протезировании зубов.

Ключевые слова: апоптоз; маркеры апоптоза; клеточная адаптация.

Для цитирования: Шрамко Ю.И., Кубышкин А.В., Дурягина Л.Х., Иващенко Н.А., Таримов К.О., Кемпинская У.Р., Мухина А.С. Роль процессов апоптоза в нарушении клеточной адаптации в ротовой полости. *Патогенез*. 2024; 22(3): 13-19.
DOI: 10.25557/2310-0435.2024.03.13-19

Для корреспонденции: Шрамко Юлия Ивановна, e-mail: julianashramko@rambler.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 01.06.2024.

The role of apoptosis in impaired cellular adaptation in the oral cavity

Shramko Iu.I., Kubyshkin A.V., Duryagina L.H., Ivashchenko N.A., Tarimov C.O., Kempinskaya U.R., Mukhina A.S.

Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University
Lenina Boulevard 5/7, Simferopol 295000, Russian Federation

The objective of this review is to study the role of apoptosis in the processes of cellular adaptation in the oral cavity based on the analysis of data published in the modern medical scientific literature. The review includes data from foreign and domestic studies for the last 20 years. The analysis of data on the identification of the causes and mechanisms of apoptosis in hypo- and hyperbiotic processes, as well as in the development of malignant neoplasms in the oral cavity, is presented. It has been revealed that there are a number of cellular adaptation specificities in the oral mucosa, which in each case have specific to a particular factor sign of apoptosis. The role of apoptosis in the development of atrophy in the oral cavity because of dental prosthetics remains poorly studied.

Key words: apoptosis; markers of apoptosis; cellular adaptation.

For references: Shramko Iu.I., Kubyshkin A.V., Duryagina L.H., Ivashchenko N.A., Tarimov K.O., Kempinskaya U.R., Mukhina A.S. [The role of apoptosis in violation of cellular adaptation in the oral cavity]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2024; 22(3): 13-19. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2024.03.13-19

For correspondence: Shramko Iuliana Ivanovna, e-mail: julianashramko@rambler.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 01.06.2024.

Введение

Слизистая оболочка полости рта покрыта эпителием, который постоянно обновляется за счёт пролиферации базальных клеток. Базальные кератиноциты дифференцируются и мигрируют через слои эпителия к поверхности, где они отслаиваются в процессе ороговения. Следовательно, для поддержания структуры и функции эпителия необходимо строго регулировать пролиферацию клеток, терминальную дифференцировку и спонтанный апоптоз [1]. Кроме того, клетки сли-

зистой оболочки полости рта постоянно подвергаются разнонаправленным воздействиям, отвечая на них изменениями процессов клеточной адаптации. Согласно классификации А.Д. Адо, принятой в отечественной патофизиологии, к процессам клеточной адаптации традиционно относят гипербиотические (гипертрофия, гиперплазия) и гипобиотические (атрофия, дистрофия) процессы, а также особые состояния клеточного роста, сопровождающиеся изменением типа ткани (ме-

таплазия) или нарушением её дифференцировки (дисплазия). Клеточная пролиферация и клеточная гибель поддерживают равновесие между различными клеточными реакциями, такими как регенерация, гиперплазия, дисплазия, гипертрофия, атрофия или метаплазия.

Одним из возможных механизмов развития указанных процессов является апоптоз [2, 3]. Апоптоз выступает как специфический, естественный процесс запрограммированной гибели клеток с целью поддержания тканевого гомеостаза и ликвидации клеток с необратимыми изменениями. Процесс самоуничтожения инициируется различными экзогенными и эндогенными факторами, такими как физические и химические повреждения, а также гипоксией.

Целью нашего исследования было: на основании анализа данных, опубликованных в современной медицинской научной литературе, систематизировать роль апоптоза в процессах клеточной адаптации в ротовой полости.

Поиск статей проводили в базах данных PubMed, MEDLINE, eLibrary.ru по наличию полного текста рецензируемых публикаций, а также терминов поиска: «механизмы апоптоза», «маркёры апоптоза», «роль апоптоза в регенерации челюстно-лицевой области», «роль апоптоза в предопухолевых и опухолевых заболеваниях полости рта», «роль апоптоза в атрофических процессах в полости рта» и «апоптоз при атрофии под воздействием зубных протезов». Затем проводили анализ и систематизацию информации о механизмах и маркёрах апоптоза в процессе клеточной адаптации в полости рта. Ограничением по дате публикации был установлен срок не ранее 1999 года. Также ограничением было использование только английского и русского языков.

Стадии апоптоза, их регуляция и маркёры

В процессе развития апоптоза выделяют следующие стадии: индукция апоптоза, готовность к апоптозу и фаза развития апоптоза, в которой активируются апоптоз-специфические протеазы – каспазы, происходит деградация белков, ДНК и гибель клетки.

Каспазы (К) представляют собой аспартат-специфические протеазы, действующие на клетку следующими путями:

1. Инактивация ингибиторов апоптотических белков: CAD (каспазактивированная ДНКаза) соединена с белком-ингибитором ICAD; активированные К-3 и К-7 разрушают белок ICAD, запуская действие ДНКазы;
2. Прямое расщепление структурных белков клетки: активированная К-6 приводит к конденсации хроматина, другие эффекторные К расщепляют гелсолин, нарушая цитоскелет;
3. Инактивация белков, вовлеченных в репарацию ДНК, образование мРНК, репликацию ДНК [2, 3].

Каскад активации К инициируется сигналами, которые передаются по одному из двух основных путей апоптоза – внутреннему или внешнему.

Внутренний путь апоптоза. Различные стимулы приводят к активации внутреннего пути апоптоза без участия внеклеточных факторов. В этом процессе центральную роль играют митохондрии, нарушение целостности внешней мембраны которых вызывает высвобождение различных апоптотических молекул, таких как цитохром С, в цитоплазму. Попадая в цитоплазму, цитохром С взаимодействует с апоптотическим фактором Араф-1 и К-9 в присутствии АТФ и дезоксиаденозинтрифосфата (дАТФ). Образование этого комплекса, называемого апоптосомой, имеет решающее значение для инициирования цепной реакции, которая активирует К и приводит к апоптозу [4].

Внешний путь апоптоза включает активацию специфических рецепторов клеточной мембраны, которые относятся к семейству фактора некроза опухоли (TNF) и известны как «рецепторы смерти», например, TNF-рецептор 1, Fas, DR3, DR4, DR5, DR6TRAIL, Apo-3L. Перечисленные рецепторы, взаимодействуя с лигандами, наиболее изученным из которых является Fas-лиганд (FasL), активируют FADD (Fas Associated Death Domain – связанный с Fas «регион клеточной смерти»), который активирует прокаспазы (проК-8 или проК-10). Таким образом формируется DISC (Death-Inducing Signaling Complex – «индуцирующий смерть сигнальный комплекс»), включающий в себя DD (Death Domain – «регион смерти»), FADD, DED (Death Effector Domain – «регион исполнителя смерти»), проК-8. В итоге активируется специфическая протеаза – К-8 (FLICE), запускающая апоптоз путем активации проК-3 или расщепления белка Bid антиапоптотического семейства белков Bcl-2 (B-cell lymphoma-2). В конечном итоге формируется комплекс – апоптосома, активирующая К-9, а затем и другие эффекторные К: 3, 6, 7 [4–6].

В *регуляции апоптоза* важнейшим элементом является транскрипционный фактор p53, инактивирующий продукцию антиапоптотического белка Bcl-2, родственного ему Bcl-X и, наоборот, активирующий продукцию проапоптотического белка Вах (Bcl-2-associated X-protein). Также p53 стимулирует экспрессию генов ряда рецепторов (FAS-рецептор и рецептор KILLER/DP5), повышая чувствительность клеток к сигналам апоптоза [7].

Экспрессия маркёров апоптоза в полости рта при физиологической регенерации и её изменения при патологии

Установлено, что в норме в слизистой полости рта семейство белков Bcl-2 участвует в регуляции терминальной дифференцировки кератиноцитов. Антиапоптотические белки Bcl-2 и Bcl-XL преимущественно экспрессируются в базальном и нижнем остистом слоях, тогда как проапоптотический белок Вах экспрессиру-

ется в более дифференцированных супрабазальных клеточных слоях [8]. В норме апоптоз находится под строгим генетическим контролем, однако целый ряд воздействий приводит к изменениям его течения. Было установлено, что табачный дым способствует увеличению количества маркёров апоптоза в ротовой полости. Так, выявлено значительное увеличение экспрессии p65 NF-κB и p38 MAPK в слизистой оболочке полости рта курильщиков, причём уровень экспрессии данных маркёров оказался напрямую связан со стажем курения [9, 10]. Также, по данным Р. Rusanen и соавт. [11], уровень факторов апоптоза изменяется при ротовом лехиноидозе, дисплазии и плоскоклеточном раке ротовой полости.

Кроме того, различные виды протезирования также оказывают целый спектр воздействий, приводящих к апоптоз-ассоциированным нарушениям клеточного созревания, пролиферации и регенерации [12]. Среди последних большое значение имеет дегенерация слизистой оболочки полости рта, возникающая в результате повреждения мягких тканей съёмными пластиночными протезами. При их использовании быстро происходит неравномерная атрофия костных и мягких тканей, которая, в совокупности с воспалением, осложняется поражением челюстно-лицевых сосудов и нервов, что в последующем влечёт за собой сложное хирургическое лечение и долгую реабилитацию. В последние годы протезирование зубов становится все более актуальным в связи с увеличением средней продолжительности жизни и старением населения. Большое количество людей всё ещё редко посещает стоматолога и пренебрегает правилами гигиены полости рта. Это приводит к прогрессированию процессов повреждения зубной эмали и, как следствие, к частичному или полному разрушению зубов. Частичную или полную вторичную адентию в возрасте 20-50 лет имеют 70% населения России [13]. Поэтому число людей, которые на данный момент прибегают к методам протезирования, значительно увеличилось. Последнее обстоятельство неизбежно влечёт за собой рост случаев протез-ассоциированной атрофии структур полости рта, равно как и других нарушений клеточной адаптации, основанных на механизмах апоптоза. В связи с вышеизложенным, представляется актуальным анализ исследований особенностей апоптоза при нарушениях клеточной адаптации в ротовой полости, в том числе для выявления малоизученных и нерешенных проблем в данной области.

Роль апоптоза в развитии гипербиотических процессов челюстно-лицевой области

Гипербиотические процессы в челюстно-лицевой области наиболее ярко проявляются при заживлении повреждений, а также хронической травме. В эксперименте по изучению нарушения целостности верхнечелюстной пазухи. С.С. Едранов и П.А. Мотавкин [14] получили данные, что при травмированной слизистой

оболочки апоптоз имеет двухфазную динамику с максимумом на 3-и и 21-е сутки. На начальных этапах (1-е сутки) после повреждения выявляются клетки эпителия, которые обладают высокой активностью p53. Они располагаются, главным образом, в верхних уровнях эпителия. С 7-х суток выявляется также и Bcl-2; с этого срока количество Bcl-2-реактивных клеток начинает возрастать и прослеживается в течение 20 дней. В этот же промежуток времени подслизистая и наружная фиброзная оболочки инфильтрируются элементами иммунной системы, активированными p53 [15].

Также специфика процесса апоптоза изменяется при повреждении нервов. Так, динамика TUNEL-позитивных клеток (специфическая маркировка для выявления фрагментации межнуклеосомной ДНК, характерной для апоптоза) меняется от преобладания в эпителиальном слое сразу после перерезки верхнечелюстного нерва до их миграции в подслизистый слой к 21-м суткам после травмы, синхронно с ростом количества p53-позитивных клеток.

Распределения Bcl-2-позитивных клеток во времени противоположно вышеуказанным клеткам [16]. Вероятно, экспрессия Bcl-2 в поздний период деафферентации ограничивает число клеток, подверженных апоптозу, и создаёт благоприятные условия для выживания, пролиферации и активной работы соответствующих слоёв слизистой оболочки. Также было обнаружено, что начальный этап апоптоза при перерезке верхнечелюстного нерва запускается экспрессией фактора роста нервов, который взаимодействует с рецептором p75 и активирует механизмы клеточной смерти. Необратимая активация этого процесса при перерезке нервов происходит благодаря проапоптотическим ферментам K и p53 [17].

Итак, дисбаланс между клеточным ростом и апоптозом может повлиять на успешность восстановительных процессов при повреждении клеток. Потеря связи клеток с нервными волокнами лишает их трофической поддержки, что приводит к гибели. Регенерация слизистой оболочки после травмы может происходить параллельно с уменьшением количества апоптотических эпителиоцитов и увеличением индекса апоптоза в глубоких слоях слизистой оболочки на более поздних стадиях после деафферентации [18]. А. Kantarci и соавт. [19] установили, что при фиброзе десен стимулируется пролиферация фибробластов и снижается апоптоз. Снижение апоптоза опосредовано снижением экспрессии FOXO (Forkhead transcription factors) и K-3, а также повышением пролиферативной активности фибробластов.

Расстройства клеточной адаптации. Паранеопластические и неопластические процессы в полости рта и апоптоз

Различные воздействия на слизистую полости рта приводят к развитию *гипобиотических процессов и расстройствам физиологических гипербиотических процессов*. Апоптоз предотвращает развитие анеуплоидии и других

генетических аномалий, которые связаны с развитием и прогрессированием предраковых поражений [20]. Поэтому различные изменения в экспрессии апоптотических маркеров были выявлены у больных с предраковыми состояниями полости рта. Так, в исследовании V. Veeravarma и соавт. наблюдалась цитоплазматическая экспрессия К-3 при субмукозном фиброзе без дисплазии, полное отсутствие экспрессии К-3 в диспластическом эпителии [17]. Повышенная экспрессия онкобелков MDM2 и Bcl-2 наблюдалась при лейкоплакиях с нарушением созревания кератиноцитов. Повышенная экспрессия p27 при лейкоплакиях полости рта может быть связана с ингибированием клеточной пролиферации, приводящей к апоптозу клеток предраковой опухоли, таким образом предотвращая прогрессирование опухоли. Повышенные митотический, апоптотический и Ki-67 индексы указывают на неблагоприятный прогноз лейкоплакии [21].

Так как в ротовой полости высока вероятность механического, термического и химического повреждения слизистой, то анализ процессов нарушения клеточной пролиферации в рамках рассмотрения *предраковых и собственно онкологических процессов* выделяется частью авторов как один из важных при рассмотрении нарушений клеточной адаптации. «Общим знаменателем» различных опухолевых процессов является неконтролируемое увеличение числа клеток [22]. Это увеличение связано либо с обильной клеточной пролиферацией, либо с недостаточной гибелью клеток. Следовательно, мутации и другие молекулярные изменения, препятствующие физиологическому апоптозу, могут играть решающую роль в патогенезе и/или прогрессировании многих новообразований.

Экспериментальное подтверждение вклада апоптотических aberrаций в опухолевую трансформацию было получено в результате открытия множества генетических изменений, влияющих на критические апоптотические молекулы при многочисленных доброкачественных и, главным образом, злокачественных новообразованиях. Рак полости рта и, в частности, плоскоклеточный рак неоднократно связывались с нарушением регуляции апоптоза. Представители семейства Bcl-2, такие как Bcl-2 и Bax, по-разному экспрессируются в нормальной эпителии полости рта, эпителиальной дисплазии и плоскоклеточном раке [23]. Кроме того, низкое, а значит, проапоптотическое, соотношение Bcl-2/Bax было признано показателем благоприятного прогноза при плоскоклеточном раке языка [24]. Мутации p53 с последующей сверхэкспрессией часто встречаются при дисплазии полости рта и плоскоклеточной карциноме [25].

Помимо плоскоклеточного рака, нарушения в апоптотических механизмах были вовлечены в патогенез других злокачественных новообразований полости рта. Сниженный индекс апоптоза и измененные показатели p53, MDM2, Bcl-2, Bcl-XL и Bax были обнаружены в опухолях слюнных желёз, лимфомах и саркомах че-

люстно-лицевой области [26]. Недавние исследования также подтверждают роль апоптоза в патогенезе одонтогенных опухолей и кист [27].

Гипобиотические процессы в полости рта и апоптоз. Роль зубных протезов в инициации апоптоза и атрофии

К *гипобиотическим процессам* в полости рта относится, прежде всего, атрофия. Она может быть вызвана изменениями эндокринно-метаболических условий, такими как дефицит витаминов, особенно витамина B12 и фолиевой кислоты [28]. Одним из важнейших факторов, влияющих на возникновение и развитие гипобиотических процессов в полости рта, является воздействие зубных протезов [13, 29–31]. Установлено, что характер и степень данных изменений зависят от качества изготовления протеза, сроков пользования, гигиены полости рта, реактивности организма больного. [32, 33]. Было показано, что полиметилметакрилатные смолы, используемые в съёмных зубных протезах, индуцируют апоптоз в монобластоидных клетках человека и фибробластах мыши [34]. N. Domian и соавт. [35], анализируя результаты активности p53, NF-κB и K-3 в мазках из полости рта и образцах слюны у пациентов с протезами в полости рта, обнаружили повышенную экспрессию K-3, NF-κB и p53 в эпителиальных клетках полости рта пациентов, использующих протезные реставрации, по сравнению с субъектами из контрольной группы. Наиболее сильная иммунореактивность и экспрессия K-3, NF-κB и p53 наблюдались у пациентов, использующих полный протез менее двух лет.

Следует отметить, что в научной литературе последних лет наблюдается дефицит исследований роли апоптоза при атрофических процессах в полости рта при установке съёмных протезов и возможности влияния на этот процесс. Между тем, целый ряд факторов социального, демографического и антропогенного характера приводит к тому, что съёмное протезирование по-прежнему является безальтернативным вариантом у многих пациентов [36–38]. Атрофические процессы, возникающие под влиянием полных съёмных протезов, ухудшают прогноз ношения протеза и качество жизни пациентов. Поэтому остается актуальным дальнейшее исследование роли апоптоза в процессах атрофии слизистой полости рта при полном съёмном протезировании зубов.

Заключение

Программируемая клеточная гибель — необходимое условие для поддержания гомеостаза органов и тканей, предотвращающее накопление структурных, функциональных и генетических поломок и возникновение дезадаптивных процессов. В челюстно-лицевой области и полости рта нарушения процессов апоптоза приводят к разнообразным расстройствам клеточной адаптации — нарушению репаративных способностей, воз-

никновению паранеопластических и неопластических процессов, а также атрофии. Одним из факторов, вызывающих атрофические процессы слизистой оболочки полости рта, является ношение съёмных протезов. Анализ литературных источников последних лет выявил малый объём информации о роли апоптоза в атрофических процессах при протезировании зубов. Это служит основанием для углублённого анализа механизмов апоптоза при дегенерации слизистой у пациентов с зубными протезами.

Авторский вклад

Шрамко Ю.И., Кубышкин А.В., Иващенко Н.А., Дурыгина Л.Х. отвечают за разработку концепции; Таримов К.О., Кемпинская У.Р., Мухина А.С.— за анализ и описание данных. Все авторы внесли свой вклад в написание, рецензирование и редактирование рукописи. Все авторы ознакомились с версией рукописи, представленной для публикации, и согласились с ней.

Список литературы

1. Bali R., Chandra A., Verma R. Apoptosis in normal oral tissues and odontogenesis. *Eur. J. Gen. Dent.* 2013; 2: 195–198. DOI: 10.4103/2278-9626.115974
2. Silva F.F.V.E., Padín-Iruegas M.E., Caponio V.C.A., Lorenzo-Pouso A.I., Saavedra-Nieves P., Chamorro-Petronacci C.M., Surréguez-Peñaranda J., Pérez-Sayáns M. Caspase 3 and Cleaved Caspase 3 Expression in Tumorigenesis and Its Correlations with Prognosis in Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(19): 11937. DOI: 10.3390/ijms231911937
3. Савицкая М.А., Онищенко Г.Е. Механизмы апоптоза (обзор). *Биохимия.* 2015; 80(11): 1613–1627.
4. Варга О.Ю., Рябков В.А. Апоптоз: понятие, механизмы реализации, значение. *Экология человека.* 2006; 7: 28–32.
5. Behzadi P., Ranjbar R. Caspases and Apoptosis. *Molecular Enzymology and Drug Targets.* 2015; 1(2): 1–4. DOI: 10.21767/2572-5475.10006
6. Тюкавин А.И., Сучков С.В. Молекулярные механизмы функционирования клетки в норме и патологии. *Формулы фармации.* 2022; 4(4): 26–40. DOI: 10.17816/phf227000
7. Майборода А.А. Апоптоз – гены и белки. *Байкальский медицинский журнал.* 2013; 118(3): 130–135.
8. Dwivedi R., Chandra S., Mehrotra D., Raj V., Pandey R. Predicting transition from oral pre-malignancy to malignancy via Bcl-2 immun-expression: Evidence and lacunae. *J. Oral Biol. Craniofac. Res.* 2020; 10(4): 397–403. DOI: 10.1016/j.jobcr.2020.07.003
9. Hattori N., Nakagawa T., Yoneda M., Hayashida H., Nakagawa K., Yamamoto K., Htun M.W., Shibata Y., Koji T., Ito T. Compounds in cigarette smoke induce EGR1 expression via the AHR, resulting in apoptosis and COPD. *J. Biochem.* 2022; 172(6): 365–376. DOI: 10.1093/jb/mvac077
10. Khowal S., Wajid S. Role of Smoking-Mediated molecular events in the genesis of oral cancers. *Toxicol. Mech. Methods.* 2019; 29(9): 665–685. DOI: 10.1080/15376516.2019.1646372
11. Rusanen P., Marttila E., Uittamo J., Hagström J., Salo T., Raute-maa-Richardson R. TLR1-10, NF- κ B and p53 expression is increased in oral lichenoid disease. *PLoS One.* 2017; 12(7): e0181361. DOI: 10.1371/journal.pone.0181361
12. Калашников В.Н., Максюков С.Ю. Анализ осложнений протезирования съёмными и несъёмными зубочелюстными конструкциями в клиниках ростовской области. *Фундаментальные исследования.* 2010; 11: 65–68.
13. Балкаров А.О., Карданова С.Ю., Хулаев И.В., Шхагапсоева К.А. Гендугова О.М. Состояние слизистой оболочки полости рта у лиц, пользующихся съёмными протезами. *Современные проблемы науки и образования.* 2018; 5: 83–84. DOI: 10.17513/spno.28116
14. Едранов С.С., Мотавкин П.А. Апоптоз как механизм повреждения слизистой оболочки максиллярной пазухи крыс при экспериментальном пересечении верхнечелюстного нерва. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2012; 153(4): 518–522.
15. O'Neill K.L., Huang K., Zhang J., Chen Y., Luo X. Inactivation of prosurvival Bcl-2 proteins activates Bax/Bak through the outer mitochondrial membrane. *Genes Dev.* 2016; 30(8): 973–988. DOI: 10.1101/gad.276725.115
16. Едранов С.С., Цой В.Г. Экспериментальная травма как модель для исследования репаративных механизмов слизистой оболочки верхнечелюстного синуса. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2014; 3(57): 9–13.
17. Veeravarmal V., Austin R.D., Siddavaram N., Thiruneelakandan S., Nassar M.H. Caspase-3 expression in normal oral epithelium, oral submucous fibrosis and oral squamous cell carcinoma. *J. Oral Maxillofac Pathol.* 2016; 20(3): 445–452. DOI: 10.4103/0973-029X.190947
18. Akimova S., Bulkina N., Osipova Y., Ostrovskaya L., Zyulkina L., Vedyayeva A., Konnov V. Gingival mucosa proliferative activity and epitheliocytes apoptosis indicators in patients with rapidly progressing periodontitis. *Archiv Euromedica.* 2019; 9(2): 130–132. DOI: 10.35630/2199-885x/2019/9/2/130
19. Kantarci A., Augustin P., Firatli E., Sheff M.C., Hasturk H., Graves D.T., Trackman P.C. Apoptosis in gingival overgrowth tissues. *J. Dent. Res.* 2007; 86(9): 888–892. DOI: 10.1177/154405910708600916
20. Kandoz M. Cell Death, by Any Other Name.... *Cells.* 2024; 13(4): 325. DOI: 10.3390/cells13040325
21. Nambiar S., Hegde V. Apoptosis in oral epithelial dysplastic lesions and oral squamous cell carcinoma: A prognostic marker. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2016; 59(3): 284–286. DOI: 10.4103/0377-4929.188126
22. Megha J., Sowmya K., Sudheendra U. S., Nitin J., Samar K., Ami D. Apoptosis and Its Significance in Oral Diseases: An Update. *Journal of Oral Diseases.* 2013; 2013: 11. DOI: 10.1155/2013/401049
23. Pathak A., Shetty D.C., Dhanapal R., Kaur G. To analyse the mitotic and keratinisation correlation with *bcl-2* expression in varying grades of oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma. *J. Oral Maxillofac Pathol.* 2022; 26(3): 316–321. DOI: 10.4103/jomfp.jomfp_326_21
24. Xie X., Clausen O.P., Boysen M. Prognostic value of Bak expression in oral tongue squamous cell carcinomas. *Oncol. Rep.* 2003; 10(2): 369–374.
25. Zedan W., Mourad M.I., El-Aziz S.M., Salamaa N.M., Shalaby A.A. Cytogenetic significance of chromosome 17 aberrations and P53 gene mutations as prognostic markers in oral squamous cell carcinoma. *Diagn. Pathol.* 2015; 10: 2. DOI: 10.1186/s13000-015-0232-1
26. Gomes C.C., Bernardes V.F., Diniz M.G., De Marco L., Gomez R.S. Anti-apoptotic gene transcription signature of salivary gland neoplasms. *BMC Cancer.* 2012; 12: 61. DOI: 10.1186/1471-2407-12-61
27. Orikpete E.V., Omoregie O.F., Ojo M.A. Proliferative and anti-apoptotic indices of unicystic ameloblastoma, odontogenic keratocyst, dentigerous cyst and radicular cyst. *J. Oral Maxillofac Pathol.* 2020; 24(2): 399. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_289_19
28. Sun A., Chen H.M., Cheng S.J., Wang Y.P., Chang J.Y., Wu Y.C., Chiang C.P. Significant association of deficiencies of hemoglobin, iron, vitamin B12, and folic acid and high homocysteine level with recurrent aphthous stomatitis. *J. Oral Pathol. Med.* 2015; 44(4): 300–305. DOI: 10.1111/jop.12241
29. Жиров А.И. Современные взгляды на развитие осложнений при лечении несъёмными конструкциями зубных протезов. *Вестник физиотерапии и курортологии.* 2015; 21(2): 84–86.
30. Костина И.Н., Епишова А.А., Григорьев С.С., Чернышева Н.Д., Сорокоумова Д.В. *Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта, красной каймы губ и кожи лица: учебное пособие для врачей-стоматологов-хирургов, челюстно-лицевых хирургов и стоматологов-терапевтов.* Екатеринбург: Издательский Дом «Тираж», 2019. 84 с.
31. Goyal D., Goyal P., Singh H. P., Verma C. An Update on Precancerous Lesions of Oral Cavity. *Int. J. Med. Dental Sci.* 2018; 2(1): 70. DOI: 10.18311/ijmids/2013/19825
32. Трунин Д.А., Тлустенко В.П., Садыков М.И., Нестеров А.М., Чистякова М.С. Результаты ортопедического лечения больных с полным и частичным отсутствием зубов. *Российский стоматологический журнал.* 2017; 21(5): 266–270. DOI: 10.18821/1728-2802-2017-21-5-266-270

33. Берлов А.В., Рыбальченко И.А. Снижение атрофических процессов и гиперемии слизистой оболочки при протезировании полными съёмными протезами. *Вестник по педагогике и психологии Южной Сибири*. 2018; 2. Дата обращения: 02.05.2024. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/snizhenie-atroficheskikh-protsessov-i-giperemii-slizистой-obolochki-pri-protelizirovaniipolnymi-syomnymi-protEZami> Дата обращения: 02.05.2024.
34. Misra A., Rai S., Misra D. Functional role of apoptosis in oral diseases: An update. *J. Oral Maxillofac Pathol.* 2016; 20(3): 491–496. DOI: 10.4103/0973-029X.190953
35. Domian N., Surazyński A., Szarmach J., Piotrowska Ż., Kasacka I. Mechanism of pro-apoptotic action of prosthetic restorations on oral mucosa cells. *Adv. Med. Sci.* 2020; 65(1): 134–140. DOI: 10.1016/j.advms.2019.12.010
36. Musacchio E., Perissinotto E., Binotto P., Sartori L., Silva-Netto F., Zambon S., Manzato E., Corti M.C., Baggio G., Crepaldi G. Tooth loss in the elderly and its association with nutritional status, socio-economic and lifestyle factors. *Acta Odontol. Scand.* 2007; 65(2): 78–86. DOI: 10.1080/00016350601058069
37. Zitzmann N.U., Hagmann E., Weiger R. What is the prevalence of various types of prosthetic dental restorations in Europe? *Clin. Oral Implants Res.* 2007; 18 Suppl 3: 20–33. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2007.01435.x. *Erratum in: Clin. Oral Implants Res.* 2008; 19(3): 326–328.
38. Кузнецов С.В., Кожокар А.С., Братусь А.Е., Шалгинских Е.О. Сравнительный анализ стоматологической заболеваемости у лиц старшей возрастной группы. *Клиническая стоматология*. 2021; 24(3): 126–131. DOI: 10.37988/1811-153X_2021_3_126

References

1. Bali R., Chandra A., Verma R. Apoptosis in normal oral tissues and odontogenesis. *Eur. J. Gen. Dent.* 2013; 2: 195–198. DOI: 10.4103/2278-9626.115974
2. Silva F.F.V.E., Padín-Iruegas M.E., Caponio V.C.A., Lorenzo-Pouso A.I., Saavedra-Nieves P., Chamorro-Petronacci C.M., Suárez-Peñaranda J., Pérez-Sayáns M. Caspase 3 and Cleaved Caspase 3 Expression in Tumorigenesis and Its Correlations with Prognosis in Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(19): 11937. DOI: 10.3390/ijms231911937
3. Savitskaya M.A., Onishchenko G.E. Mechanisms of apoptosis. *Biochemistry (Moscow)*. 2015; 80(11): 1393–1405. DOI: 10.1134/S0006297915110012 (in Russian)
4. Varga O.Yu., Ryabkov V.A. [Apoptosis: concept, mechanisms of implementation, meaning]. *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. 2006; 7: 28–32. (in Russian)
5. Behzadi P., Ranjbar R. Caspases and Apoptosis. *Molecular Enzymology and Drug Targets*. 2015; 1(2:2): 1–4. DOI: 10.21767/2572-5475.10006
6. Tyukavin A.I., Suchkov S.V. [Molecular mechanisms of cell functioning in norm and pathology]. *Formuly farmatsii [Pharmacy Formulas]*. 2022; 4(4): 26–40. DOI: 10.17816/phf227000 (in Russian)
7. Maiboroda A.A. [Apoptosis – genes and proteins]. *Baykal'skii meditsinskii zhurnal [Baikal Medical Journal]*. 2013; 118(3): 130–135. (in Russian)
8. Dwivedi R., Chandra S., Mehrotra D., Raj V., Pandey R. Predicting transition from oral pre-malignancy to malignancy via Bcl-2 immuno-expression: Evidence and lacunae. *J. Oral Biol. Craniofac. Res.* 2020; 10(4): 397–403. DOI: 10.1016/j.jobcr.2020.07.003
9. Hattori N., Nakagawa T., Yoneda M., Hayashida H., Nakagawa K., Yamamoto K., Htun M.W., Shibata Y., Koji T., Ito T. Compounds in cigarette smoke induce EGR1 expression via the AHR, resulting in apoptosis and COPD. *J. Biochem.* 2022; 172(6): 365–376. DOI: 10.1093/jb/mvac077
10. Khowal S., Wajid S. Role of Smoking-Mediated molecular events in the genesis of oral cancers. *Toxicol. Mech. Methods*. 2019; 29(9): 665–685. DOI: 10.1080/15376516.2019.1646372
11. Rusanen P., Marttila E., Uittamo J., Hagström J., Salo T., Raute-maan-Richardson R. TLR1-10, NF- κ B and p53 expression is increased in oral lichenoid disease. *PLoS One*. 2017; 12(7): e0181361. DOI: 10.1371/journal.pone.0181361
12. Kalashnikov V.N., Maksyukov S.Yu. [Analysis of complications of prosthetics with removable and non-removable dentoalveolar structures in clinics of the Rostov region]. *Fundamental'nyye issledovaniya [Basic Research]*. 2010; 11: 65–68. (in Russian)
13. Balkarov A.O., Kardanova S.Yu., Khulaev I.V., Shkhagapsoeva K.A., Gendugova O.M. [The state of the mucous membrane of the oral cavity of persons used by removable prostheses]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern Problems of Science and Education]*. 2018; 5: 83–84. DOI: 10.17513/spno.28116 (in Russian)
14. Edranov, S.S., Motavkin, P.A. [Apoptosis as a Mechanism of Maxillary Sinus Mucosa Injury in Rats after Experimental Transection of the Maxillary Nerve]. *Byulleten' ehksperimental'noi biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]* 2012; 153(4): 518–522. (in Russian)
15. O'Neill K.L., Huang K., Zhang J., Chen Y., Luo X. Inactivation of prosurvival Bcl-2 proteins activates Bax/Bak through the outer mitochondrial membrane. *Genes Dev.* 2016; 30(8): 973–988. DOI: 10.1101/gad.276725.115
16. Edranov S.S., Tsoy V.G. [Experimental trauma as model for study of the reparative mechanisms of the maxillary sinus mucosa]. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal [Pacific Medical Journal]*. 2014; 3(57): 9–13. (in Russian).
17. Veeravarm V., Austin R.D., Siddavaram N., Thiruneelakandan S., Nassar M.H. Caspase-3 expression in normal oral epithelium, oral submucous fibrosis and oral squamous cell carcinoma. *J. Oral Maxillofac Pathol.* 2016; 20(3): 445–452. DOI: 10.4103/0973-029X.190947
18. Akimova S., Bulkina N., Osipova Y., Ostrovskaya L., Zylukina L., Vedyayeva A., Konnov V. Gingival mucosa proliferative activity and epitheliocytes apoptosis indicators in patients with rapidly progressing periodontitis. *Archiv Euromedica.* 2019; 9(2): 130–132. DOI: 10.35360/2199-885x/2019/9/2/130
19. Kantarci A., Augustin P., Firatli E., Sheff M.C., Hasturk H., Graves D.T., Trackman P.C. Apoptosis in gingival overgrowth tissues. *J. Dent. Res.* 2007; 86(9): 888–892. DOI: 10.1177/154405910708600916
20. Kandouz M. Cell Death, by Any Other Name.... *Cells*. 2024; 13(4): 325. DOI: 10.3390/cells13040325
21. Nambiar S., Hegde V. Apoptosis in oral epithelial dysplastic lesions and oral squamous cell carcinoma: A prognostic marker. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2016; 59(3): 284–286. DOI: 10.4103/0377-4929.188126
22. Megha J., Sowmya K., Sudheendra U. S., Nitin J., Samar K., Ami D. Apoptosis and Its Significance in Oral Diseases: An Update. *Journal of Oral Diseases*. 2013; 2013: 11. DOI: 10.1155/2013/401049
23. Pathak A., Shetty D.C., Dhanapal R., Kaur G. To analyse the mitotic and keratinisation correlation with *bcl-2* expression in varying grades of oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma. *J. Oral Maxillofac Pathol.* 2022; 26(3): 316–321. DOI: 10.4103/jomfp.jomfp.326.21
24. Xie X., Clausen O.P., Boysen M. Prognostic value of Bak expression in oral tongue squamous cell carcinomas. *Oncol. Rep.* 2003; 10(2): 369–374.
25. Zedan W., Mourad M.I., El-Aziz S.M., Salamaa N.M., Shalaby A.A. Cytogenetic significance of chromosome 17 aberrations and P53 gene mutations as prognostic markers in oral squamous cell carcinoma. *Diagn. Pathol.* 2015; 10: 2. DOI: 10.1186/s13000-015-0232-1
26. Gomes C.C., Bernardes V.F., Diniz M.G., De Marco L., Gomez R.S. Anti-apoptotic gene transcription signature of salivary gland neoplasms. *BMC Cancer*. 2012; 12: 61. DOI: 10.1186/1471-2407-12-61
27. Orikpete E.V., Omoregie O.F., Ojo M.A. Proliferative and anti-apoptotic indices of unicystic ameloblastoma, odontogenic keratocyst, dentigerous cyst and radicular cyst. *J. Oral Maxillofac Pathol.* 2020; 24(2): 399. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_289_19
28. Sun A., Chen H.M., Cheng S.J., Wang Y.P., Chang J.Y., Wu Y.C., Chiang C.P. Significant association of deficiencies of hemoglobin, iron, vitamin B12, and folic acid and high homocysteine level with recurrent aphthous stomatitis. *J. Oral Pathol. Med.* 2015; 44(4): 300–305. DOI: 10.1111/jop.12241
29. Zhirov A.I. [The modern looks to development of complications at treatment the unremovable constructions of dentures]. *Vestnik fizioterapii i kurortologii [Herald of Physiotherapy and Health Resort Therapy]*. 2015; 21(2): 84–86. (in Russian)
30. Kostina I.N., Epishova A.A., Grigoriev S.S., Chernysheva N.D., Sorokoumova D.V. [Precancerous diseases of the oral mucosa, red border of the lips and facial skin: a textbook for dental surgeons, maxillofacial surgeons and dental therapists]. Ekaterinburg: Publishing House "Tirazh", 2019. 84 p. (in Russian)
31. Goyal D., Goyal P., Singh H. P., Verma C. An Update on Precancerous Lesions of Oral Cavity. *Int. J. Med. Dental Sci.* 2018; 2(1): 70. DOI: 10.18311/ijm/2013/19825
32. Trunin D.A., Tlustenko V.P., Sadykov M.I., Nesterov A.M., Chistyakova M.S. [Results of orthopedic treatment of patients with full and

- partial absence of teeth]. *Rossiyskii stomatologicheskii zhurnal [Russian Journal of Dentistry]*. 2017; 21(5): 266–270. DOI: 10.18821/1728-2802-2017-21-5-266-270
33. Berlov A.V., Rybal'chenko I.A. [Reduction of atrophic processes and hyperemia of the mucous membrane during prosthetics with complete removable prostheses]. *Vestnik po pedagogike i psikhologii Yuzhnoy Sibiri [Bulletin on Pedagogics and Psychology of Southern Siberia]*. 2018;2. Retrieved: 02.05.2024. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/snizhenie-atroficheskikh-protsessov-i-giperemii-slizistoy-obolochki-pri-protezirovanii-polnymi-syomnymi-proteзами> Retrieved: 02.05.2024. (in Russian)
34. Misra A., Rai S., Misra D. Functional role of apoptosis in oral diseases: An update. *J. Oral Maxillofac Pathol.* 2016; 20(3): 491–496. DOI: 10.4103/0973-029X.190953
35. Domian N., Surazyński A., Szarmach J., Piotrowska Ż., Kasacka I. Mechanism of pro-apoptotic action of prosthetic restorations on oral mucosa cells. *Adv. Med. Sci.* 2020; 65(1): 134–140. DOI: 10.1016/j.advms.2019.12.010
36. Musacchio E., Perissinotto E., Binotto P., Sartori L., Silva-Netto F., Zambon S., Manzato E., Corti M.C., Baggio G., Crepaldi G. Tooth loss in the elderly and its association with nutritional status, socio-economic and lifestyle factors. *Acta Odontol. Scand.* 2007; 65(2): 78–86. DOI: 10.1080/00016350601058069
37. Zitzmann N.U., Hagmann E., Weiger R. What is the prevalence of various types of prosthetic dental restorations in Europe? *Clin. Oral Implants Res.* 2007; 18 Suppl 3: 20–33. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2007.01435.x. *Erratum in: Clin. Oral Implants Res.* 2008; 19(3): 326–328.
38. Kuznetsov S.V., Kozhokar A.S., Bratus A.E., Shalginskikh E.O. [Comparative analysis of dental morbidity in persons of an older age group] *Klinicheskaya stomatologiya [Clinical Dentistry]*. 2021; 24(3): 126–131. DOI: 10.37988/1811-153X_2021_3_126 (in Russian)

Сведения об авторах:

Шрамко Юлияна Ивановна — доктор медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической патофизиологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; <https://orcid.org/0000-0003-4946-7317>

Кубышкин Анатолий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; <https://orcid.org/0000-0002-1309-4005>

Дурагина Лариса Хамидуловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; <https://orcid.org/0000-0003-2110-1321>

Иващенко Николай Александрович — аспирант Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; <https://orcid.org/0000-0002-4960-9912>

Таримов Кирилл Олегович — аспирант Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; <https://orcid.org/0000-0001-6246-3551>

Кемпинская Ульяна Романовна — студентка Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; <https://orcid.org/0009-0003-2256-6339>

Мухина Ангелина Сергеевна — студентка Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; <https://orcid.org/0009-0005-6164-0698>