

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

*Cercetări exploratorii structurale
și moleculare ale sinusului maxilar*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. RUSU MUGUREL CONSTANTIN

Student-doctorand:

DR. DERJAC-ARAMĂ ANDREEA-IOANA

2017

Cuprinsul tezei de doctorat

| | |
|--|----|
| INTRODUCERE | 4 |
| LISTA DE ABREVIERI | 6 |
| 1 MORFOGENEZA SINUSULUI MAXILAR | 7 |
| 2 ELEMENTE DE ANATOMIE A OSULUI MAXILAR | 16 |
| 3 ELEMENTE DE ANATOMIE A SINUSULUI MAXILAR | 21 |
| 3.1 Pereții sinusului maxilar | 21 |
| 3.2 Recesurile sinusale | 24 |
| 3.3 Ostiumul sinusal | 24 |
| 3.4 Inervația și vascularizația sinusului maxilar | 24 |
| 4 ELEMENTE DE ANATOMIE MICROSCOPICĂ A MUCOASEI RESPIRATORII | 26 |
| 5 NIȘELE STEM LA ADULT | 28 |
| 5.1 Generalități privind celulele stem și nișele stem celulare | 28 |
| 5.2 Nișe specializate și nespecializate | 28 |
| 5.3 Nișa stem perivasculară/stromală la adult | 29 |
| 5.3.1 Pericitele și celulele perivascularare | 29 |
| 6 CERCETĂRI ASUPRA SISTEMULUI DE DRENAJ AL SINUSULUI MAXILAR | 34 |
| 6.1 Introducere | 34 |
| 6.2 Material și metodă | 34 |
| 6.3 Rezultate | 39 |
| 6.4 Discuții | 43 |
| 6.5 Concluzii | 46 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 7 | VARIABILITATEA ANATOMICĂ A PNEUMATIZĂRILOR LIMITROFE SINUSULUI MAXILAR | 47 |
| 7.1 | Introducere | 47 |
| 7.2 | Material și metodă | 48 |
| 7.3 | Rezultate | 51 |
| 7.4 | Discuții | 66 |
| 7.5 | Concluzii | 68 |
| 8 | VARIAȚIE ANATOMICĂ – RECESUL PTERIGOPALATIN AL MEATULUI NAZAL SUPERIOR | 69 |
| 8.1 | Introducere | 69 |
| 8.2 | Prezentarea cazului | 70 |
| 8.3 | Discuții | 71 |
| 8.4 | Concluzii | 72 |
| 9 | POTENȚIALUL REGENERATIV AL MEMBRANEI SCHNEIDERIENE – NIȘA STEM SCHNEIDERIANĂ | 74 |
| 9.1 | Introducere | 74 |
| 9.2 | Material și metodă | 75 |
| 9.2.1 | Material biologic | 75 |
| 9.2.2 | Anticorpii utilizați | 75 |
| 9.2.3 | Metoda imunohistochimică | 76 |
| 9.3 | Rezultate | 77 |
| 9.3.1 | Expresia citokeratinelor în membrana Schneideriană | 77 |
| 9.3.2 | Expresia nestinei în membrana Schneideriană | 79 |
| 9.3.3 | Expresia CD146 în membrana Schneideriană | 82 |
| 9.3.4 | Expresia markerilor hematopoietici CD34, CD45 și CD117-c-kit în membrana Schneideriană | 83 |
| 9.3.5 | Fenotipul mioid neted în membrana Schneideriană | 87 |
| 9.3.6 | Expresia Ki67 în membrana Schneideriană | 88 |
| 9.4 | Discuții | 88 |
| 9.4.1 | Procesele de metaplazie și expresia citokeratinelor în epitelii | 91 |
| 9.4.2 | Expresia citokeratinelor în membrana Schneideriană și transformarea epitelial-mezenchimală | 93 |
| 9.4.3 | Potențialul osteogenic intrinsec al membranei Schneideriene | 96 |
| 9.4.4 | Potențialul de transformare epitelial-mezenchimală al mucoasei sinusului maxilar | 97 |

| | | |
|-------------|---|------------|
| 9.5 | Concluzii | 97 |
| 10 | VASCULOGENEZA LA NIVELUL MEMBRANEI SCHNEIDERIENE | 99 |
| 10.1 | Introducere | 99 |
| 10.2 | Material și metode | 99 |
| 10.2.1 | Studiul imunohistochimic | 99 |
| 10.2.2 | Studiul ultrastructural | 104 |
| 10.3 | Rezultate | 104 |
| 10.3.1 | Studiul imunohistochimic | 104 |
| 10.3.2 | Studiul ultrastructural | 106 |
| 10.4 | Discuții | 106 |
| 10.4.1 | Expresia epitelială a CD31 | 107 |
| 10.4.2 | Markeri ultrastructurali ai celulelor endoteliale | 108 |
| 10.4.2.1 | Caveolele subplasmalemale | 108 |
| 10.4.2.2 | Diafragmele stomatale | 109 |
| 10.4.2.3 | Corpii Weibel-Palade | 109 |
| 10.5 | Concluzii | 110 |
| | CONCLUZIILE TEZEI DE DOCTORAT | 111 |
| | BIBLIOGRAFIE | 113 |
| | INDEX DE FIGURI ÎN TEXT | 124 |

INTRODUCERE

Sinusul maxilar sau antrul lui Highmore reprezintă cavitatea pneumatică a osului maxilar. Este tapetat de membrana Schneideriană și drenează în meatul nazal mijlociu prin sisteme de drenaj principal și accesorii. Membrana Schneideriană prezintă o histologie complexă cu potențial regenerativ, ce include un epiteliu pseudostratificat și o componentă periostală vascularizată. Aceasta deoarece este cunoscut faptul că pe de o parte la nivelul epitelilor se pot produce procese de transformare epitelial-mezenchimală, iar pe de altă parte microvascularizația tisulară este privită în prezent ca nișa stem universală a adultului; celulele vasculare și perivasculare având valoare de celule stem mezenchimale sau de precursori ai unor astfel de celule.

În realizarea cercetărilor mele din cadrul tezei de doctorat am pornit de la ipoteza generală a variabilității anatomice. Am urmărit astfel să explorez variabilitatea anatomică macroscopică a sinusului maxilar, utilizând documentarea tomografiei computerizate de tip Cone Beam (CBCT) la pacienții mei. De asemenea am urmărit să apreciez fenotipul molecular la nivelul membranei Schneideriene, pentru a identifica substratul structural și ultrastructural al potențialului regenerativ local.

Am realizat această teză de doctorat în cadrul Disciplinei de Anatomie din Facultatea de Medicină Dentară, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București. Doresc să mulțumesc pe această cale celor care m-au ajutat în finalizarea cu succes a acestei lucrări: prof. Mugurel C. Rusu, pentru sfaturile și sugestiile de pe tot parcursul realizării articolelor ce au stat la baza acestei lucrări, prof. Codruț Sarafoleanu și regretatului prof. Dan Dermengiu, pentru ajutorul în recoltarea materialelor biologice din experimentele de imunohistochimie, dr. Sorin Hostiuc, pentru ajutorul în realizarea analizelor statistice, dr. Radu Marinescu (clinica „Intermedica High Care”) pentru suportul oferit în realizarea loturilor de studiu anatomo-imagistic, dr. Craiu Cătălina, pentru colaborarea la studiile anatomo-imagistice și dr. Alexandra Vrapciu, pentru colaborarea la documentarea rezultatelor de anatomie imagistică și anatomie moleculară. Cercetările mele din cadrul tezei de doctorat au fost sprijinite prin proiectul POSDRU/159/1.5/S/141531, „Dezvoltarea resurselor umane – doctoranzi și postdoctoranzi – pentru cercetare de excelență în domeniile sănătate și biotehnologii”.

CERCETĂRI ASUPRA SISTEMULUI DE DRENAJ AL SINUSULUI MAXILAR

INTRODUCERE

Chirurgia sinusală endoscopică funcțională se bazează pe ipoteza complexului osteomeatal ca o zonă cheie în patogeneza sinuzitei cronice⁵². Anumite variante anatomice sunt considerate determinante ale bolii sinusale, cum ar fi *concha bullosa*, celula *agger nasi*, variații ale procesului uncinat, celule Haller, cornet mijlociu paradoxal sau deviații posterioare de sept nazal^{37, 53}. Cu toate acestea, cu excepția celulelor Haller, aceste structuri nu sunt constituenți anatomici direcți ai sistemului de drenaj al sinusului maxilar⁵⁴.

Eșecul în chirurgia sinusală endoscopică este determinat de celulele aeriene rezidente și de aderențele din zona etmoidală, sau de stenoza ostiumului sinusului frontal sau maxilar⁵⁵.

Având în vedere cele de mai sus, este necesară pentru medicii rinologi o cunoaștere temeinică a complexului ostiomeatal și a sistemului de drenaj principal al sinusului maxilar. Am intenționat studiul posibilităților variantelor anatomice la acest nivel, strict legate de calea de drenaj de la sinusul maxilar către meatul nazal mijlociu, excluzând astfel alte variații mai îndepărtate, ca de exemplu cele ale cornetului nazal mijlociu⁵⁴.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am realizat acest studiu pe un lot retrospectiv aleator de 60 pacienți (cu vârste între 42 și 74 de ani) care nu au fost identificați sau diagnosticați în prealabil cu afecțiuni la nivelul bazei craniului. Repartiția pe sexe a pacienților analizați este înfățișată în figura următoare. Acești pacienți au fost selectați aleator și evaluați prin Cone Beam CT (CBCT) în cursul a diverse proceduri medicale dentare⁵⁴.

Subiecții au fost examinați prin utilizarea unei mașini CBCT – iCat (Imaging Sciences International), iar dosarele CT rezultate au fost analizate cu software-ul dedicat – iCatVision și aplicația acestuia 3DVR v5.0.0.3, pentru randare 3D.

A fost utilizat același protocol de scanare pentru toți pacienții:

- dimensiunea senzorului – 20 X 25 cm;
- rezoluția în scală gri – 14 bit;
- dimensiune voxel – 0,25 mm;
- timp de achiziție – 13,9 secunde;
- 120 kV, 5 mA;
- număr de imagini capturate – 528.

Pentru examinare toți pacienții au fost poziționați similar; planul ocluzal a fost plasat în imediata apropiere a fasciculului laser de poziționare orizontală, care a fost paralel cu orizontala orbito-auriculară; fasciculul de poziționare vertical a fost plasat în planul median al pacientului.

Prin utilizarea software-ului 3DVR am evaluat sinusurile maxilare și fosele nazale respective variind subtracția osoasă și rangul CT din setul de date. Modul View de filtrare a fost utilizat fie în submod „*Sinus and Bone*” fie „*Transparent Skin*”, pentru a obține randări 3D relevante. Imaginile au fost orientate fie automat în diferite planuri, fie au fost poziționate manual (*drag-and-drop*). Imaginile capturate au fost salvate ca fișiere *.jpg și prelucrate pentru inserția în lucrare cu programul Photoshop (ver.7.0).

Pentru fiecare pacient au fost capturate de asemenea imagini CT, fie secțiuni axiale, fie reconstrucții multiplanare 2D, sagitale și coronale, pentru diagnosticul de acuratețe al randărilor 3D⁵⁴.

Au fost înregistrați următorii parametri ai pacienților: sex, lipsa pneumatizării de la nivelul sistemului de drenaj al sinusului maxilar (tip I), reces infraorbital al sinusului maxilar (tip II), reces etmoidal al sinusului maxilar (tip III), celulă Haller (etmoidală infraorbitală) (tip IV), celulă etmoidală non-Haller (tip V).

REZULTATE

Am evaluat⁵⁴ prin secțiuni frontale structurile anatomice care asigură drenajul principal al sinusului maxilar: infundibulul maxilar, ostiumul principal al sinusului maxilar, infundibulul etmoidal și hiatusul semilunar inferior (**fig. 1**). Acestea sunt reprezentate schematic în **fig. 2**.

Fig.1– Schema unei secțiuni coronale prin sistemul de drenaj principal al sinusului maxilar drept.

- 1.infundibulul maxilar;
- 2.ostiumul principal al SM;
- 3.procesul uncinat;
- 4.infundibulul etmoidal;
- 5.hiatusul semilunar inferior;
- 6.hiatusul semilunar superior;
- 7.sinusul maxilar drept.

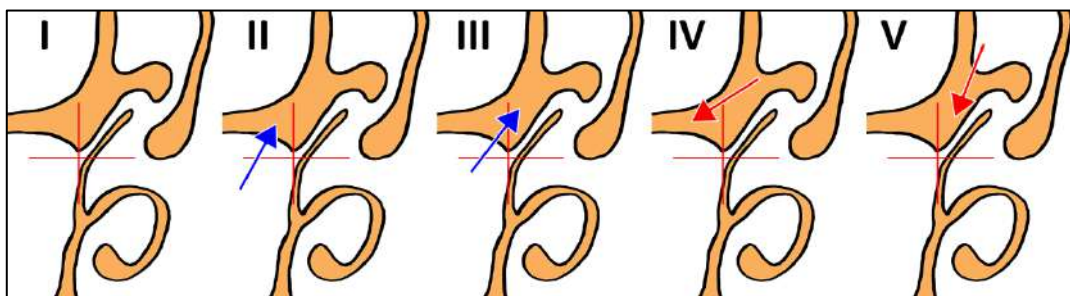
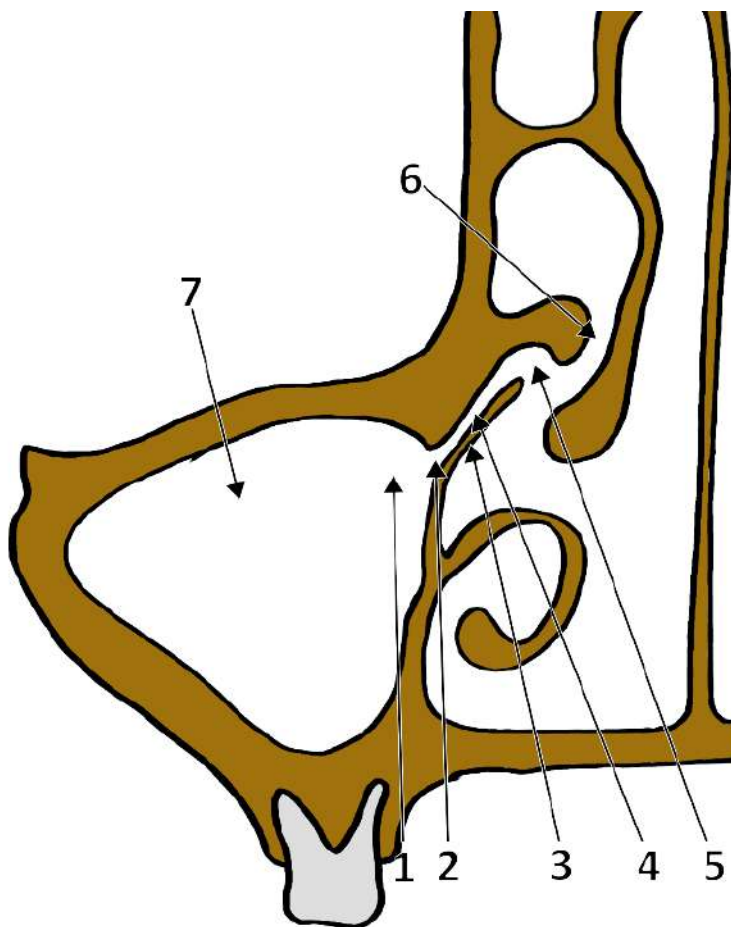


Fig.2– Variabilele anatomice (tipurile I-V) la nivelul limitei supero-laterale a SM sunt determinate fie de pneumatizări extinse din SM (săgețile albastre), fie de celule etmoidale (săgeți roșii) migrate infero-lateral sau inferior de etmoid.

Dintr-un total de 120 sinusuri maxilare evaluate, majoritatea (66 cazuri, reprezentând 55%) nu au prezentat nicio pneumatizare la marginea supero-laterală a sistemului de drenaj al sinusului maxilar (tipul I). În 22 sinusuri (18%) am identificat un tipar de pneumatizare de tip II. În 16 sinusuri (14%) am observat tipul III, în 4 sinusuri (3%) tipul IV și în 12 sinusuri (10% din cazuri) tipul V.

Analiza distribuției tipurilor în funcție de sex a arătat⁵⁴ că la bărbați tipurile I și III au fost mai frecvente, în timp ce la femei tipul I a fost cel mai frecvent. În 60 sinusuri am identificat o simetrie bilaterală a tipului I de pneumatizare.

DISCUȚII

Ostiumul sinusului maxilar este localizat în cea mai înaltă porțiune a peretelui sinusal medial, fiind astfel deficitar plasat din punctul de vedere al drenajului liber. Drenajul este cu atât mai mult restricționat întrucât sinusul nu se deschide direct în interiorul meatului nazal mijlociu, ci prin infundibulul etmoidal și hiatusul semilunar inferior⁵⁶. În timp ce hiatusul semilunar inferior este localizat între procesul uncinat și bula etmoidală, hiatusul semilunar superior se află între bula etmoidală și cornetul mijlociu, comunicând cu procesele supra- și retrobulare, respectiv⁵⁷. Restricționări suplimentare ale drenajului sinusului maxilar sunt determinate de pneumatizările care apar în tipurile II-V descrise în acest studiu⁵⁴.

Celulele etmoidale cu aer pe care le-am găsit⁵⁴ inferior dar nu infraorbital în tipul V nu sunt celule Haller și sunt în relație cu infundibulul etmoidal și nu cu ostiumul SM. În CBCT, o celulă Haller și un reces infraorbital al sinusului maxilar prezintă un aspect similar pe MPR frontale; distincția dintre aceste acestea ar trebui făcută pe MPR sagitale, recesurile sinusale deschizându-se la nivelul sinusului, în timp ce celulele aerate etmoidale drenează în infundibulul etmoidal sau direct în meatul medial. Recesul infraorbital al SM ar trebui privit ca o falsă celulă Haller. În această privință, studii care evaluează prevalența celulelor Haller fără a le exclude pe cele false ar trebui privite cu circumspecție⁵⁴.

CONCLUZII

Tomografia computerizată cu fascicul conic este un instrument de încredere pentru evaluarea caz cu caz a sistemului de drenaj al sinusului maxilar, care, la rândul său, este supus variației anatomice individuale⁵⁴. Aceste variații anatomice se extind peste definițiile anatomice în anatomia lui Vesalius, așa cum s-a discutat anterior⁶⁶⁻⁶⁹.

VARIABILITATEA ANATOMICĂ A PNEUMATIZĂRILOR LIMITROFE SINUSULUI MAXILAR

INTRODUCERE

Onodi a denumit bule maxilare (BM) proeminențele intrasinusale maxilare determinate de cele mai posterioare celule etmoidale, așa cum rezultă dintr-un studiu al lui Lang (1995) ce a raportat informațiile anatomice documentate de Onodi în 1919⁷⁰,⁷¹. Astfel de celule au fost identificate în peretele anterior al fosei pterigopalatine (FPP) și la nivelul marginilor anterioară și superioară ale găurii sfenopalatine⁷¹. Cu câteva excepții, astfel de structuri au fost ignorate de anomiști de-a lungul timpului.

În chirurgie se folosesc diferite coridoare endoscopice endonazale ale bazei craniului pentru a accesa diferite situsuri anatomice⁷³. În abordurile endoscopice endonazale se folosesc patru coridoare: transnazal, transetmoidal, transsfenoidal și transmaxilar, acesta din urmă implicând un abord transpterigoidian asociat cu deschiderea sinusurilor sfenoidal și etmoidale⁷⁷. Abordurile structurilor paramediane ale bazei craniului sunt cele mai complexe tehnici endoscopice endonazale⁷⁸. De regulă un coridor transpterigoidian este utilizat pentru accesarea unor ținte anatomice precum sinusul cavernos, cavumul trigeminal, fosa infratemporală (FIT) și FPP^{73, 78}. Variația anatomică la nivelul unghiului postero-supero-medial al SM, unghi pterigopalatin sinusal, este deci relevantă pentru astfel de coridoare și aborduri chirurgicale⁷³.

Scopul acestui studiu a fost de a aprecia în tomografia computerizată cu fascicul conic (CBCT) astfel de variații specifice unghiului pterigopalatin sinusal maxilar, variații care sunt determinate de variante individuale de pneumatizare ale oaselor palatin, sfenoid, maxilar și etmoid.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am realizat acest studiu pe un lot de 50 de pacienți, la care s-a efectuat explorarea imagistică prin CBCT pentru aprecierea substratului anatomic prealabil la diverse tratamente dentare. Am exclus din studiu pacienții cu afecțiuni patologice sinonazale. Din cei 50 de pacienți examinați, 34 (68%) au fost femei iar 16 (32%) bărbați, cu vârstele cuprinse între 24 și 70 de ani. A fost obținut consimțământul informat al pacienților pentru utilizarea datelor medicale (inclusiv radiografiile, scanările CBCT și

imaginile intraorale) în cercetare, cu condiția anonimității lor. Studiul a fost realizat în conformitate cu principiile Declarației de la Helsinki, revizia Cairo.

Am documentat diversele pneumatizări localizate în vecinătatea unghiului pterigopalatin al SM (unghiul postero-supero-medial). Am definit acest unghi drept un unghi de volum sinusal care nu a fost extins anterior sau superior de gaura sfenopalatină⁷³. Acest situs anatomic corespunde localizării normale a procesului orbital al osului palatin (POOP). Am inclus în analiză următoarele pneumatizări: (1) RMSS; (2) RSSM; (3) celule etmoidale posterioare: CS, celule etmoidale posterioare non-Haller; (4) MNS; (5) MNM.

Am definit celulele etmoidale indicate prin eponim astfel: **(a)** o celulă Onodi ca o celulă sfeno-etmoidală în raport cu nervul optic; **(b)** o celulă Sieur ca o celulă sfeno-etmoido-maxilară; **(c)** o celulă Haller ca o celulă etmoido-maxilară localizată în planșeul orbitei⁷³. Am monitorizat cazurile în care pneumatizări limitrofe SM au produs bule maxilare în interiorul acestuia. Pe imaginile prin care am documentat fiecare caz am măsurat (utilizând programul Adobe Photoshop CC) unghiul lamei perpendiculare a osului palatin cu planul sagital⁷³. Analiza statistică a fost realizată⁷³ cu ajutorul programului SPSS Statistics pentru Mac, v20, utilizând analize descriptive (medii, deviații standard, kurtosis, skewness). Asociațiile între variabile calitative au fost realizate utilizând testul Pearson Chi2. Analiza normalității distribuției a fost realizată utilizând testul Kolmogorov-Smirnof (K-S). Analiza varianței a fost realizată cu testul ANOVA. O valoare a $p < 0,05$ a fost considerată statistic semnificativă. Normalitatea distribuției a fost evaluată utilizând valori ale $p > 0,05$ ca referință în testul K-S. Reprezentări grafice de prevalență au fost efectuate și cu programul Microsoft Office Excel 2013.

REZULTATE

La lotul investigat vârsta pacienților de sex masculin a fost de $40,4 \pm 11,1$ ani cu limite între 25 și 58 de ani. Pacientele au avut vârsta medie de $44,3 \pm 11,9$ și limite între 24 și 70 de ani.

Am găsit diferite modele morfologice ale unghiului pterigopalatin (postero-supero-medial) al SM care au variat de la variante anatomice normale – proces orbital al osului

palatin la diferite pneumatizări derivate din oasele învecinate: etmoid, sfenoid și maxilar, sau din meaturile nazale superior și, respectiv, mijlociu. În plus, am identificat unilateral, la nivelul unui maxilar atrofic, o variantă complexă de pneumatizare. Prezint o diagramă generală a acestor variabile anatomice.

Am pus în evidență și prin disecție, în afara acestui lot de pacienți evaluați imagistic, reces petrigopalatin al meatului nazal superior (**fig. 3**).

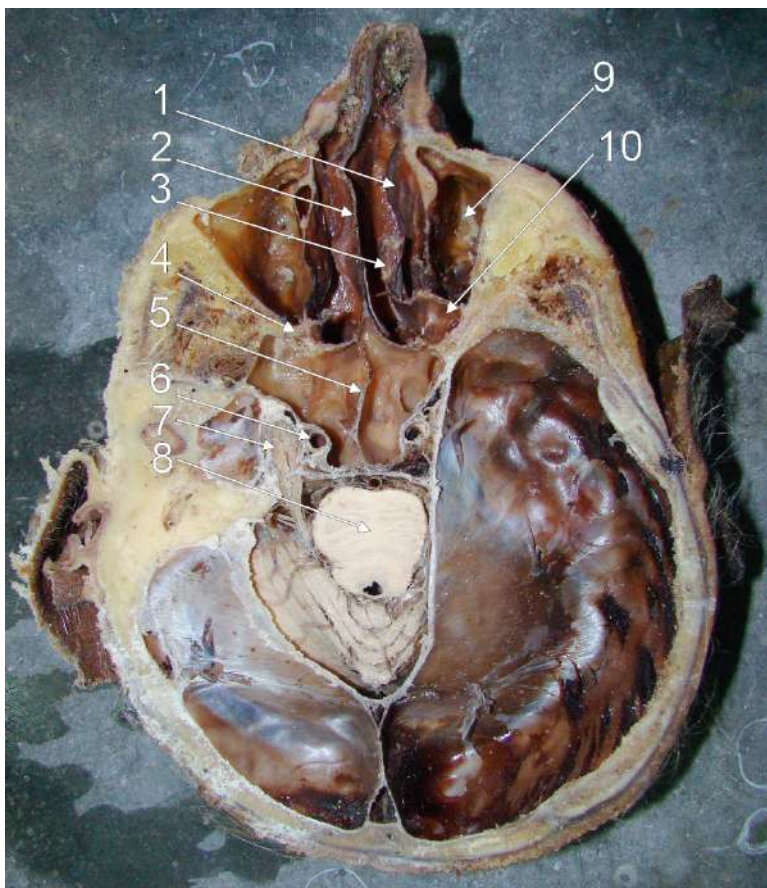


Fig. 3 – Disecție anatomică, cadavru uman adult formolizat, secțiune transversală/oblică prin etajul superior al sinusurilor maxilare și baza craniului, vedere superioară.

1.cornetul nazal inferior; 2.septul nazal (deviație stângă); 3.cornetul nazal superior; 4.fosa pterigopalatină; 5.septul sinusurilor sfenoidale; 6.a.carotidă internă; 7.gg.trigeminal; 8.puntea lui Varolio; 9.sinusul maxilar; 10.recesul pterigopalatin al meatului nazal superior.

Am analizat de asemenea un al doilea caz cu un model complex de variație anatomică, în care o celulă etmoidală posterioară gigantă era deplasată în osul maxilar stâng, posterior de un sinus maxilar hipoplazic. În acest caz am identificat intercomunicări complexe ale celulelor etmoidale. În partea dreaptă am găsit un RMSS adiacent unei celule etmoido-maxilare non-Haller, plasate superior de un sinus maxilar normal

anatomic. Acea celulă etmoidală non-Haller a determinat formarea unei bule maxilare, dreapta în meatul nazal superior deasupra cornetului nazal mijlociu și comunica cu celula etmoidală posterioară de deasupra ei. În partea stângă a fost prezent un os maxilar atrofice, ce a determinat o morfologie largă a FPP respective. În acel os maxilar am găsit două camere pneumatice distincte, una anterioară reprezentată de un SM hipoplazic cu un sistem de drenaj anatomic normal și una posterioară reprezentată de o celulă etmoidală posterioară gigantă extrudată.

Prezența unei celule Sieur care nu a produs bulă maxilară, pe partea dreaptă, a fost asociată semnificativ cu un model similar de pneumatizare de partea opusă, 10 cazuri prezentând această asociație (Pearson $\chi^2=20,357$; $p=0,002$). Similar, prezența unui reces maxilar al sinusului sfenoidal care nu a produs bulă maxilară, de partea dreaptă, a fost asociată semnificativ cu un pattern similar pe partea stângă, 6 cazuri prezentând această asociere (Pearson $\chi^2=18,044$, $p=0,001$). Aceasta denotă simetria bilaterală a acestor modele anatomice de pneumatizare.

DISCUȚII

Rezultatele pe care le-am obținut permit astfel o cunoaștere amănunțită a variației anatomice la nivelul sinusului maxilar și sinusurilor paranazale învecinate⁷³. Am adus dovezi morfologice care indică marea variabilitate anatomică la nivelul unghiului pterigopalatin al SM precum și variabilitatea elementelor structurale care produc bula maxilară⁷³. Este foarte probabil ca aceste variații să apară în decursul perioadei de morfogenează a acestor structuri, fiind cunoscut faptul⁷⁹ că toate sinusurile aeriene paranazale au origine embriologică comună de la nivelul peretelui nazal lateral sau din celulele pneumatice etmoidale (sinusuri etmoidale)⁷³. De aceea managementul bolii sinusale sau cel al abordurilor chirurgicale ar trebui decis după o documentare imagistică completă a modelului anatomic individual, caz cu caz⁷³.

Recent a fost adusă dovada anatomică a prezenței canalului lateroantral care înlocuiește canalul infraorbital⁸⁷. O astfel de variație anatomică am identificat și în cazul cu atrofie maxilară prezentat în secțiunea precedentă a tezei de doctorat. Prezența unui canal lateroantral poate rezulta fie din cauza unei fracții de creștere a capsulei nazale modificată, fie printr-o modificare a morfogenezei maxilarului în care osificarea acestuia începe intern și nu inferior de viitorul canal infraorbital⁸⁷.

CONCLUZII

Consider că deși variația anatomică a sinusurilor paranazale nu este o patologie în sine, aceasta poate conduce la apariția de semne clinice distincte.

Identificarea individuală a morfologiei sinusului sfenoidal și a structurilor limitrofe acestuia prezintă importanță în neurochirurgie, deoarece diferite căi/coridoare de acces la nivelul bazei craniului traversează sinusul sfenoidal ⁸⁸. Variația anatomică a pneumatizărilor paranazale este de asemenea importantă deoarece permite decizia unor coridoare de acces neurochirurgical personalizat al pacientului respectiv. De aceea, o planificare atentă și documentare imagistică preoperatorie caz cu caz trebuie făcută și bazată pe o cunoaștere anatomică completă.

Față de aceste motive, CBCT poate reprezenta un instrument optim pentru a realiza un diagnostic anatomic adecvat, care este obligatoriu pentru a preciza dacă restricțiile de acces în SM sau în FPP sunt produse de pneumatizări sinusale limitrofe, precum celulele Sieur, Haller, recesurile sinusale sfenoidale sau meatale nazale.

VARIAȚIE ANATOMICĂ – RECESUL PTERIGOPALATIN AL MEATULUI NAZAL SUPERIOR

Meatul nazal superior (MNS) se găsește superior de cornetul nazal mijlociu, la nivelul peretelui lateral al fosei nazale. În MNS se deschid celule etmoidale posterioare. Gaura sfenopalatină se află deasupra cozii cornetului nazal mijlociu și realizează comunicarea fosei pterigopalatine cu fosa nazală ⁸⁹. Deși anatomia pereților osoși ai FPP este o constantă în diverse descrieri, modelul de pneumatizare al acestor pereți este variabil ⁷² și ține de variabilitatea pneumatizărilor la nivelul oaselor sfenoid, etmoid și maxilar ⁸⁹.

Prezint aici (Fig. 4) o variantă anatomică puțin documentată în publicații, în care în situsul anatomic al unei celule Sieur ajunge, și îl ocupă, un reces lateral, sau pterigopalatin, al meatului nazal superior. Am identificat bilateral această variantă ⁸⁹.

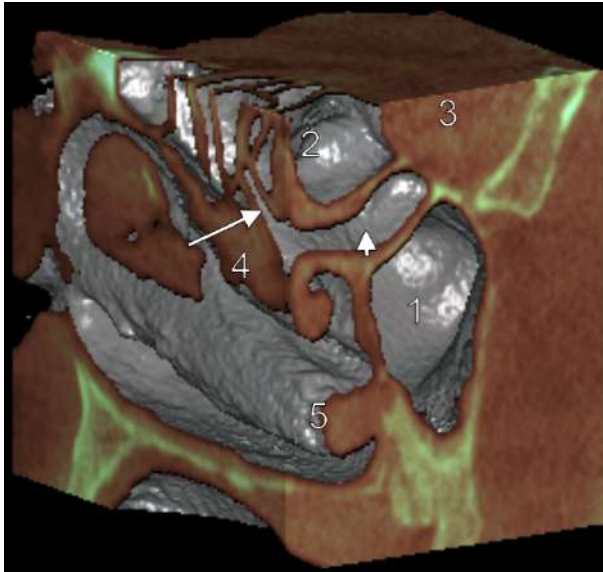


Fig.4– Randare tridimensională în volum (Planmeca Romexis Viewer, filtru Țesut Moale), vedere postero-infero-medială a peretelui lateral al fosei nazale drepte, cu secțiunea coronală prin coada cornetului nazal mijlociu și secțiunea axială (transversală) prin orbită și labirintul etmoidal drept. Meatul nazal superior este identificat în planul sagital (săgeata) și în planul coronal (vârf de săgeată).

- 1.sinusul maxilar;
- 2.celulă etmoidală posteroară;
- 3.orbita;
- 4.cornetul nazal mijlociu;
- 5.cornetul nazal inferior.

Pacientul investigat în cazul prezentat a avut de asemenea deviație septală nazală și modificări anatomice contralaterale, precum *concha bullosa* și proeminența bulei etmoidale, cunoscute ca fiind compensatorii pentru o deviație septală ⁸⁹. Cum recesul pterigopalatin al meatului nazal superior l-am identificat bilateral, este de presupus că nu a fost determinat de deviația septală ⁸⁹.

CONCLUZII

În concluzie, în plus față de o eventuală relevanță clinică, recesul pterigopalatin al meatului nazal superior, bilateral, reprezintă una dintre primele dovezi anatomice de acest fel ⁸⁹.

POTENȚIALUL REGENERATIV AL MEMBRANEI SCHNEIDERIENE – NIȘA STEM SCHNEIDERIANĂ

INTRODUCERE

Celulele epiteliale conțin un sistem de filamente intermediare (7-11 nm) numite citokeratine (CK) ⁹². Există numeroase subtipuri de CK cu diferite greutatea moleculare și expresii tisulare variabile ⁹³. Epitelii diferite exprimă CK diferite. CK primare (cele mai mari CK în celulele în care sunt întâlnite) sunt numerotate de la 1 la 8 ^{92, 94, 95}. CK7 este distribuită în diferite epitelii, inclusiv în cel sino-nazal ⁹⁶.

Epiteliile nekeratinizate, cum este și cel al SM, sunt expuse constant la injurii ale mediului înconjurător, inclusiv la praf, fum sau patogeni cu transmisie aeriană ⁹⁷. Transformarea epitelial-mezenchimală (*Epithelial-Mesenchymal Transformation*, EMT) este responsabilă de generarea celulelor mezenchimale cu proprietăți stem-like⁹⁸⁻¹⁰¹. Celulele care au suferit EMT se comportă în multe aspecte similar cu celulele stem izolate din populații normale sau neoplazice ¹⁰¹.

Material biologic

Probe biotice de MS umană au fost recoltate intraoperator în timpul intervențiilor chirurgicale, de la 8 pacienți adulți, operați pentru patologii non-maligne. Consimțământul informat pentru utilizarea probelor în cercetare a fost obținut de la toți pacienții înainte de intervenția chirurgicală. Studiul a fost aprobat de comitetul etic local și condus în concordanță cu principiile generale ale Declarației de la Helsinki (revizia Cairo). Probele tisulare au fost procesate pentru histologie și imunohistochimie.

REZULTATE

Expresia citokeratinelor în membrana Schneideriană

Histologic, membrana Schneideriană a apărut alcătuită din mucoasa SM și periostul aplicat pe planșeul sinusal maxilar ¹¹³. Mucoasa SM este alcătuită din epiteliu de tip respirator, aparent fără semne de metaplazie, și din lamina propria care înglobează glande și microvase sangvine.

Epiteliul de acoperire și epitelii glandulari au prezentat expresia pozitivă a CK7 (**fig.5**). În stroma periglandulară am identificat rar expresia celulară a CK7 în două subtipuri de celule (**fig. 6**): celule asemănătoare celulelor epiteliale glandulare, cu nuclei mari eucromatici înconjurați de o cantitate redusă de citoplasmă și celule cu nuclei mici hiperchromatici și o cantitate moderată de citoplasmă ¹¹³. Aceste subtipuri celulare histologice au fost abordate diferit. Primul subtip a fost considerat ca fiind detașat din epitelii adiacent, printr-un proces de transformare epitelial-mezenchimală, deoarece erau identice histologic. Al doilea subtip a avut un diagnostic complicat deoarece celulele respective puteau fi considerate fie ca rezultate dintr-o transformare epitelial-mezenchimală, fie drept celule cu o morfologie de celule stem/progenitoare.

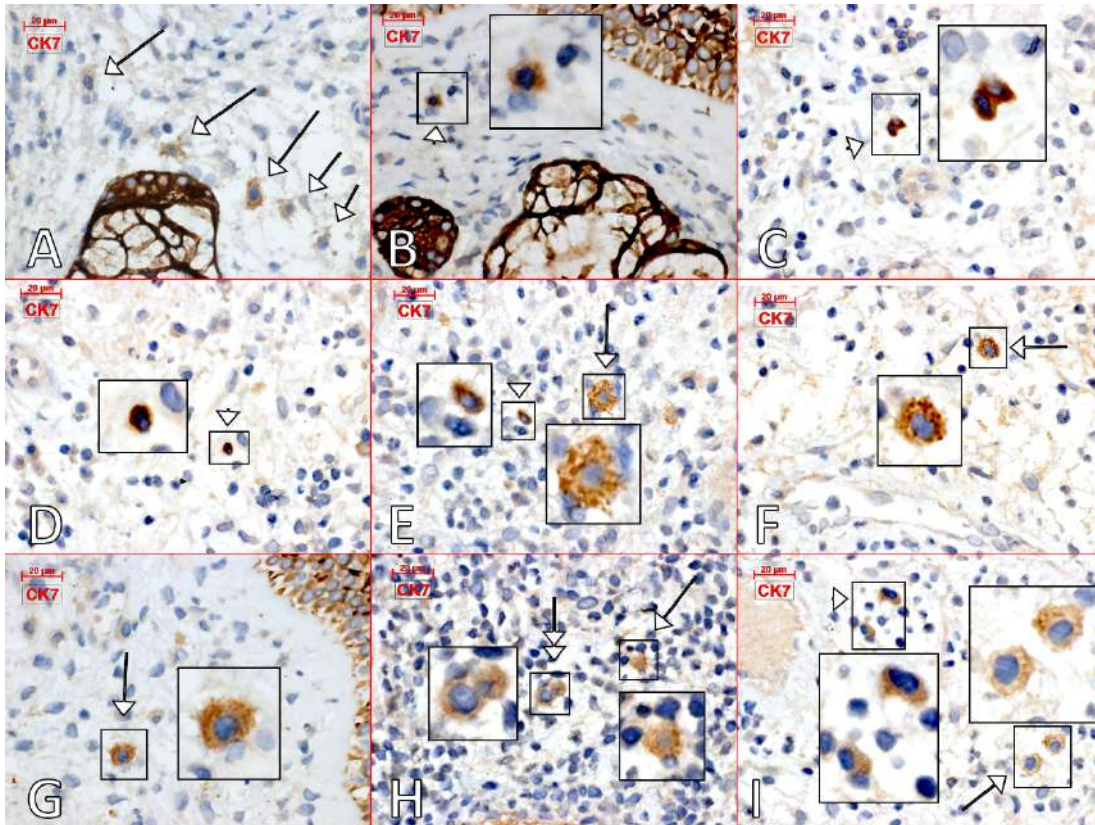


Fig.5– Membrană Schneideriană umană adultă. Expresia citokeratinei 7 (CK7) în membrana Schneideriană este pozitivă în epiteliile precum și în celulele stromale izolate; celulele stromale ce exprimă CK7 au fie marcarea moderată și aspect granular al citoplasmei (săgeți), fie au aspect proliferativ (vârfuri de săgeți). Detalii în chenar, mărite digital.

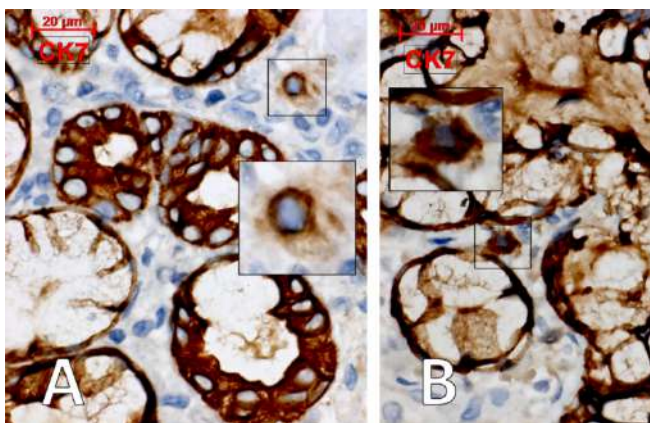


Fig. 6– Membrană Schneideriană umană adultă. Imunoexpresia pozitivă a citokeratinei 7 (CK7) în epiteliile glandulare al mucoasei sinusale maxilare. Stroma periglandulară conține două subtipuri de celule CK7+ histologic diferite. În (A) este prezentată (chenar, detaliu mărit) o celulă cu un nucleu mare eucromatic și citoplasmă redusă cantitativ, comparabilă histologic cu celulele din epiteliile de vecinătate. În (B) prezintă (chenar, detaliu mărit) o celulă cu un nucleu mic hiperchromatic și o cantitate moderată de citoplasmă.

Formarea de os spongios a fost identificată (**fig.7**) în interiorul periostului în două dintre probe. Interesant, celulele care exprimau ambii markeri de progenitori (CD45 și nestină) au fost găsite în osul imatur.

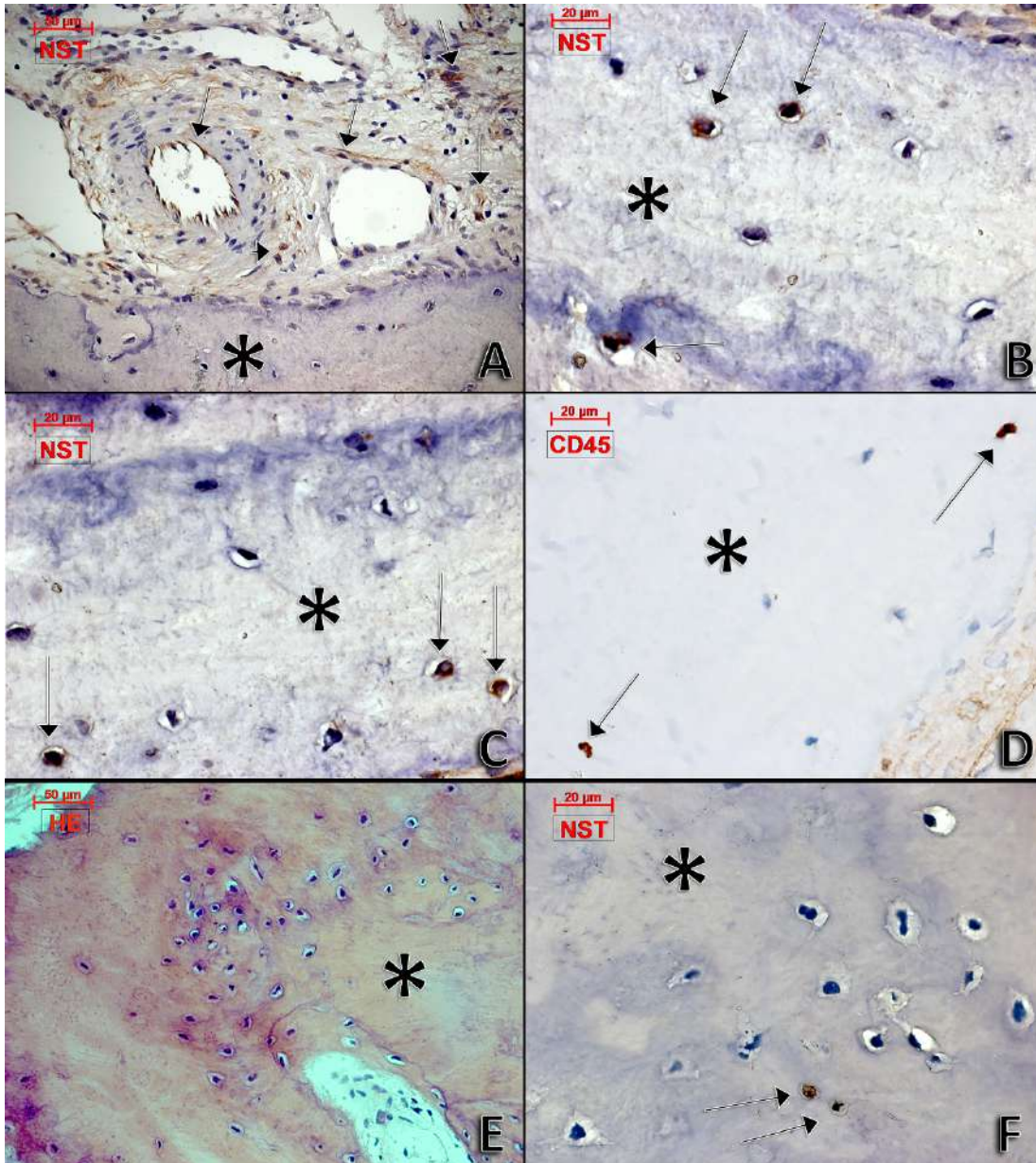


Fig. 7– Formare de os imatur (*) în două probe de țesut diferite (A-D și, respectiv, E-F). Imunomarcare cu nestină (A, C, F) și cu CD45 (D), colorare histologică cu hematoxină-eozină (E). Expresia nestinei este pozitivă în celule endoteliale vasculare periostale (A, săgeți) și în celule stromale izolate (A, vârf de săgeată). Rare osteocite exprimă nestina (B, C, F, săgeți) și CD45 (D, săgeți) ¹¹³.

CONCLUZII

Expresia CK7 în celulele laminei propria ale mucoasei sinusului maxilar este indicația originii lor epiteliale, astfel ale proceselor curente de EMT din SM, care implică deopotrivă epiteliiile de acoperire și glandulare. Diferențele histologice ale acestor celule CK7+ ar putea indica fie origini epiteliale diferite, fie diferite stadii de EMT.

S-a demonstrat anterior că procese inverse de EMT recrutează celule stromale stem/progenitoare pentru reparația epitelului glandular^{97, 98}. Astfel, o evoluție similară a celulelor stem/progenitoare din MS nu ar trebui exclusă.

Am identificat mastocite (*Mast Cells*, MC) și celule derivate din epiteliu, presupuse a fi stem/progenitoare-like coabitând în mucoasa sinusală. Triptaza este cea mai abundentă protează a granulelor MC^{124, 129}. Triptaza umană este un mitogen puternic¹²⁴⁻¹²⁹. Astfel, rolul MC în homeostazia nișei stem a MS nu ar trebui ignorat.

Poate fi concluzionat că nișa de celule stem de la nivelul MS este aprovizionată de epitelul acesteia, dar nu exclusiv. Pot participa atât nișa vasculară/perivasculară cât și măduva osoasă. Nestina pare a fi un bun indicator al potențialului de regenerare al MS.

VASCULOGENEZA LA NIVELUL MEMBRANEI SCHNEIDERIENE

Structura membranei Schneideriene include o lamina propria bine vascularizată¹⁷¹. Sunt puține studii disponibile, cele mai multe dintre acestea fiind studii experimentale, care să indice faptul că remodelarea vasculară la nivelul MS se face prin procese de angiogeneză^{177, 178}. Nu am putut însă să identific studii *in situ* care să obiectiveze ghidajul germenilor angiogenici prin ETC; de asemenea nu am identificat în literatură evidența formării vasculare prin vasculogeneză în MS¹⁷¹. De aceea am avut ca scop al acestei cercetări investigarea prin imunohistochimie a proceselor specifice de formare de neovase în MS umană¹⁷¹.

MATERIAL ȘI METODE

Studiul imunohistochimic

Am obținut probe bioptice de membrană Schneideriană umană adultă de la opt pacienți adulți supuși unor intervenții chirurgicale, pentru patologii non-maligne¹⁷¹. De la toți pacienții a fost obținut consimțământul informat. Studiul a fost condus în acord cu principiile generale ale Declarației de la Helsinki, revizia Cairo. Probele tisulare au fost prelucrate pentru imunohistochimie.

REZULTATE

Studiul imunohistochimic

Pe lamele cu colorația histologică hematoxină-eozină am identificat cu acuratețe histologia membranei Schneideriene.

Am identificat expresia pozitivă a CD34 în celulele endoteliale vasculare. Am găsit tubi endoteliali care proiectau filopode, însă nu în mod exclusiv. Am observat de asemenea mici protruzii endoteliale, sugestive pentru o morfologie lamelipodială. Aceste evidențe au indicat în mod rezonabil faptul că în membrana Schneideriană au loc procese de angiogeneză germinativă ghidate de celule endoteliale specifice, ETCs – Endothelial Tip Cells (celule endoteliale germinative).

Studiul ultrastructural

În microscopia electronică de transmisie am identificat procese de formare de lumene la nivelul cordoanelor endoteliale, care au obiectivat procesele de vasculogeneză adultă la nivelul membranei Schneideriene. Celulele progenitoare respective au prezentat elemente morfologice substructurale specifice liniei endoteliale, precum diafragmele stomatale ale caveolelor subplasmalemale și corpii Weibel-Palade intracitoplasmatici.

CONCLUZII

Rezultatele obținute susțin faptul că statusul vascular al membranei Schneideriene este menținut prin procese *in situ* de formare de neovase, atât angiogeneză germinativă, cât și vasculogeneză la adult.

Celule derivate din măduva osoasă hematogenă pot fi transportate circulator în situsuri ischemice și pot asigura ¹⁷¹ astfel substratul morfologic pentru neformarea de vase sangvine ¹⁹². Din acest punct de vedere, potențialul regenerativ vascular al membranei Schneideriene apare ca fiind dublu, intrinsec și extrinsec, fapt susținut de procese de angiogeneză germinativă și, respectiv, de vasculogeneză. Termenul de celule endoteliale progenitoare germinative (EptCs) ar putea fi astfel utilizat pentru a face distincția dintre aceste celule implicate în vasculogeneză și ETC, cu rol principal în angiogeneza germinativă ^{150, 193, 194}. Mecanismul de ghidaj stromal al prelungirilor EptCs necesită însă explorări viitoare ¹⁷¹.

CONCLUZIILE TEZEI DE DOCTORAT

1. O bună cunoaștere a variațiilor anatomice la nivelul sistemului de drenaj al sinusului maxilar este deosebit de importantă atât pentru managementul chirurgical cât și pentru prevenirea complicațiilor.
2. Variabilitatea anatomică la nivelul sistemului de drenaj principal al sinusului maxilar poate fi determinată de structuri anatomice intrinseci și extrinseci.
3. Elementele anatomice intrinseci ce conferă variabilitate sistemului principal de drenaj sinusal sunt reprezentate de pneumatizări localizate la nivelul căii de drenaj: infundibulul maxilar și ostiumul sinusal principal; acestea determină cinci tipuri morfologice.
4. Elementele anatomice extrinseci ce influențează drenajul sinusal prin sistemul principal aparțin fosei nazale, influențează drenajul prin infundibulul etmoidal și sunt determinate de variații anatomice individuale ale procesului uncinat al etmoidului, bulei etmoidale, cornetului nazal mijlociu, celulei *agger nasi* și/sau de deviația septală.
5. Explorarea sistemului de drenaj cu ajutorul CBCT se poate face cu acuratețe, caz cu caz.
6. Recesul pterigopalatin al meatului nazal superior, bilateral, reprezintă una dintre primele repere anatomice de acest fel și prezintă importanță mai ales pentru abordurile endoscopice la acest nivel.
7. Celulele laminei propria ale mucoasei sinusului maxilar au origine epitelială, ceea ce indică existența unor procese locale de transformare epitelial-mezenchimală în membrana Schneideriană, care implică deopotrivă epiteliiile de acoperire și glandulare. Diferențele histologice ale acestor celulelor mezenchimale care exprimă pozitiv citokeratine ar putea indica fie origini epiteliale diferite, fie diferite stadii de transformare epitelial-mezenchimală.
8. Am identificat mastocite și celule derivate din epiteliiu, presupuse a fi stem/progenitoare-like coabitând în mucoasa sinusală. Rolul mastocitelor în homeostazia nișei stem a membranei Schneideriene nu ar trebui ignorat.

9. Nișa de celule stem de la nivelul membranei Schneideriene este alimentată de epiteliul local, însă nu exclusiv. Nestina pare a fi un bun indicator al potențialului de regenerare al membranei Schneideriene.
10. Statusul vascular al membranei Schneideriene adulte este menținut prin procese *in situ* de formare de neovase, deopotrivă procese de angiogeneză germinativă, cât și procese de vasculogeneză.
11. Potențialul regenerativ vascular al membranei Schneideriene apare ca fiind deopotrivă intrinsec și extrinsec. Am propus termenul de celule endoteliale progenitoare germinative ce ar putea fi utilizat pentru a face distincția dintre aceste celule implicate în vasculogeneză și celulele endoteliale germinative (*endothelial tip cells*), ce susțin procesele de angiogeneză germinativă. Mecanismul de ghidaj stromal al prelungirilor celulelor endoteliale progenitoare germinative necesită explorări viitoare.

Bibliografie (selectivă)

37. Liu X, Zhang G, Xu G. [Anatomic variations of the ostiomeatal complex and their correlation with chronic sinusitis: CT evaluation]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 1999; **34**(3): 143-6.
52. Mafee MF. Preoperative imaging anatomy of nasal-ethmoid complex for functional endoscopic sinus surgery. *Radiol Clin North Am* 1993; **31**(1): 1-20.
53. Wani AA, Kanotra S, Lateef M, Ahmad R, Qazi SM, Ahmad S. CT scan evaluation of the anatomical variations of the ostiomeatal complex. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; **61**(3): 163-8.
54. Derjac-Arama AI, Mihai SA, Sandulescu M, Rusu MC. Anatomic patterns of maxillary sinus drainage. *Romanian Journal of Rhinology* 2015; **5**(20): 209-14.
55. Ramadan HH. Surgical causes of failure in endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 1999; **109**(1): 27-9.
56. Prasanna LC, Mamatha H. The location of maxillary sinus ostium and its clinical application. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; **62**(4): 335-7.
57. Stammberger HR, Kennedy DW, Anatomic Terminology G. Paranasal sinuses:anatomic terminology and nomenclature. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1995; **167**: 7-16.
66. Bergman RA. Thoughts on human variations. *Clin Anat* 2011; **24**(8): 938-40.
67. Brenner E. "Thoughts on human variations" by Ronald A. Bergman. *Clin Anat* 2011; **24**(8): 941.
68. Duparc F. Reply to "Thoughts on human variations". *Clin Anat* 2011; **24**(8): 944.
69. Rusu MC, Vrapciu AD, Patrascu JM. Variable relations of the trochlear nerve with the pontomesencephalic segment of the superior cerebellar artery. *Surg Radiol Anat* 2015; **37**(5): 555-9.
70. Onodi L. Die Beziehungen des Canalis vidianus, des Nervus petrosus superficialis major und des nervus profundus zu Keilbeinhöhle, Monatschr. f. *Ohrenh* 1919; **53**: 377.
71. Lang J. Clinical anatomy of the masticatory apparatus peripharyngeal spaces. New York: Thieme; 1995.
72. Rusu MC, Didilescu AC, Jianu AM, Paduraru D. 3D CBCT anatomy of the pterygopalatine fossa. *Surg Radiol Anat* 2013; **35**(2): 143-59.
73. Craiu C, Rusu MC, Hostiuc S, Sandulescu M, Derjac-Arama AI. Anatomic variation in the pterygopalatine angle of the maxillary sinus and the maxillary bulla. *Anat Sci Int* 2017; **92**(1): 98-106.
77. Schwartz TH, Fraser JF, Brown S, Tabae A, Kacker A, Anand VK. Endoscopic cranial base surgery: classification of operative approaches. *Neurosurgery* 2008; **62**(5): 991-1002; discussion -5.
78. de Lara D, Ditzel Filho LF, Prevedello DM, Carrau RL, Kasemsiri P, Otto BA, Kassam AB. Endonasal endoscopic approaches to the paramedian skull base. *World Neurosurg* 2014; **82**(6 Suppl): S121-9.
79. Hoyt WH. Current concepts in management of sinus disease. *J Am Osteopath Assoc* 1990; **90**(10): 913-9.
87. Rusu MC, Sandulescu M, Ilie OC. Infraorbital canal bilaterally replaced by a lateroantral canal. *Surg Radiol Anat* 2015; **37**(9): 1149-53.
88. Wang SS, Xue L, Jing JJ, Wang RM. Virtual reality surgical anatomy of the sphenoid sinus and adjacent structures by the transnasal approach. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; **40**(6): 494-9.

89. Rusu MC, Sandulescu M, Derjac-Arama AI. The pterygopalatine recess of the superior nasal meatus. *Surg Radiol Anat* 2016; **38**(8): 979-82.
92. Franke WW, Schiller DL, Moll R, Winter S, Schmid E, Engelbrecht I, Denk H, Krepler R, Platzer B. Diversity of cytokeratins. Differentiation specific expression of cytokeratin polypeptides in epithelial cells and tissues. *J Mol Biol* 1981; **153**(4): 933-59.
93. Bayrak R, Haltas H, Yenidunya S. The value of CDX2 and cytokeratins 7 and 20 expression in differentiating colorectal adenocarcinomas from extraintestinal gastrointestinal adenocarcinomas: cytokeratin 7-/20+ phenotype is more specific than CDX2 antibody. *Diagn Pathol* 2012; **7**: 9.
94. Weng Y-R, Cui Y, Fang J-Y. Biological functions of cytokeratin 18 in cancer. *Molecular Cancer Research* 2012; **10**(4): 485-93.
95. Cîmpean AM, Suciuc C, Ceausu R, Tatu D, Muresan AM, Raica M. Relevance of the immunohistochemical expression of cytokeratin 8/18 for the diagnosis and classification of breast cancer. *Rom J Morphol Embryol* 2008; **49**(4): 479-83.
96. Iwatsuki H, Suda M. Seven kinds of intermediate filament networks in the cytoplasm of polarized cells: structure and function. *Acta Histochem Cytochem* 2010; **43**(2): 19-31.
97. Zoukhri D, Fix A, Alroy J, Kublin CL. Mechanisms of murine lacrimal gland repair after experimentally induced inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; **49**(10): 4399-406.
98. You S, Avidan O, Tariq A, Ahluwalia I, Stark PC, Kublin CL, Zoukhri D. Role of epithelial-mesenchymal transition in repair of the lacrimal gland after experimentally induced injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; **53**(1): 126-35.
99. Shuang ZY, Wu WC, Xu J, Lin G, Liu YC, Lao XM, Zheng L, Li S. Transforming growth factor-beta1-induced epithelial-mesenchymal transition generates ALDH-positive cells with stem cell properties in cholangiocarcinoma. *Cancer Lett* 2014; **354**(2): 320-8.
100. Bessedé E, Staedel C, Acuna Amador LA, Nguyen PH, Chambonnier L, Hatakeyama M, Belleannée G, Megraud F, Varon C. *Helicobacter pylori* generates cells with cancer stem cell properties via epithelial-mesenchymal transition-like changes. *Oncogene* 2014; **33**(32): 4123-31.
101. Mani SA, Guo W, Liao MJ, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, Brooks M, Reinhard F, Zhang CC, Shipitsin M, Campbell LL, Polyak K, Briskin C, Yang J, Weinberg RA. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* 2008; **133**(4): 704-15.
113. Derjac-Arama AI, Sarafoleanu C, Manea CM, Nicolescu MI, Vrapciu AD, Rusu MC. Regenerative potential of human schneiderian membrane: progenitor cells and epithelial-mesenchymal transition. *Anat Rec (Hoboken)* 2015; **298**(12): 2132-40.
124. Cairns JA, Walls AF. Mast cell tryptase is a mitogen for epithelial cells. Stimulation of IL-8 production and intercellular adhesion molecule-1 expression. *J Immunol* 1996; **156**(1): 275-83.
125. Temkin V, Kantor B, Weg V, Hartman ML, Levi-Schaffer F. Tryptase activates the mitogen-activated protein kinase/activator protein-1 pathway in human peripheral blood eosinophils, causing cytokine production and release. *J Immunol* 2002; **169**(5): 2662-9.
126. Ruoss SJ, Hartmann T, Caughey GH. Mast cell tryptase is a mitogen for cultured fibroblasts. *J Clin Invest* 1991; **88**(2): 493-9.
127. McLarty JL, Melendez GC, Brower GL, Janicki JS, Levick SP. Tryptase/Protease-activated receptor 2 interactions induce selective mitogen-activated protein kinase signaling and collagen synthesis by cardiac fibroblasts. *Hypertension* 2011; **58**(2): 264-70.
128. Marentette JO, Hauser PJ, Hurst RE, Klumpp DJ, Rickard A, McHowat J. Tryptase activation of immortalized human urothelial cell mitogen-activated protein kinase. *PLoS One* 2013; **8**(7): e69948.
129. Brown JK, Tyler CL, Jones CA, Ruoss SJ, Hartmann T, Caughey GH. Tryptase, the dominant secretory granular protein in human mast cells, is a potent mitogen for cultured dog tracheal smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; **13**(2): 227-36.
150. Vrapciu AD, Rusu MC, Leonardi R, Corbu CG. Stem potentialities of the human iris - An in situ immunohistochemical study. *Acta Histochem* 2014; **116**(8): 1509-13.
171. Derjac-Arama A-I, Sarafoleanu C, Rusu MC, Vereanu A. Schneiderian membrane adult vasculogenesis evaluated by CD31 and CD34 expression and morphological arrangement. *Romanian Journal of Rhinology* 2015; **5**(20): 225-8.
177. Forsgren K, Otori N, Stierna P, Kumlien J. Microvasculature, blood flow, and vasoreactivity in rabbit sinus mucosa after surgery. *Laryngoscope* 1999; **109**(4): 562-8.
178. Zhang W, Wang X, Wang S, Zhao J, Xu L, Zhu C, Zeng D, Chen J, Zhang Z, Kaplan DL, Jiang X. The use of injectable sonication-induced silk hydrogel for VEGF(165) and BMP-2 delivery for elevation of the maxillary sinus floor. *Biomaterials* 2011; **32**(35): 9415-24.
192. Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ Res* 2004; **95**(4): 343-53.
193. Rusu MC, Motoc AG, Pop F, Folescu R. Sprouting angiogenesis in human midterm uterus and fallopian tube is guided by endothelial tip cells. *Anat Sci Int* 2013; **88**(1): 25-30.
194. Adams RH, Eichmann A. Axon guidance molecules in vascular patterning. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; **2**(5): a001875.

Lista lucrărilor publicate

Articole publicate în reviste de specialitate indexate ISI

1. **Derjac-Arama AI**, Sarafoleanu C, Manea CM, Nicolescu MI, Vrapciu AD, Rusu MC. Regenerative potential of human schneiderian membrane: progenitor cells and epithelial-mesenchymal transition. *Anat Rec (Hoboken)* 2015; 298(12): 2132-40.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ar.23276/full>
2. Craiu C, Rusu MC, Hostiuc S, Sandulescu M, **Derjac-Arama AI**. Anatomic variation in the pterygopalatine angle of the maxillary sinus and the maxillary bulla. *Anat Sci Int* 2017; 92(1): 98-106.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s12565-015-0320-z>
3. Rusu MC, Sandulescu M, **Derjac-Arama AI**. The pterygopalatine recess of the superior nasal meatus. *Surg Radiol Anat* 2016; 38(8): 979-82.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00276-016-1632-y>

Articole publicate în reviste de specialitate indexate BDI

1. **Derjac-Arama AI**, Mihai SA, Sandulescu M, Rusu MC. Anatomic patterns of maxillary sinus drainage. *Romanian Journal of Rhinology* 2015; 5(20): 209-14.
<https://www.degruyter.com/view/j/rjr.2015.5.issue-20/rjr-2015-0024/rjr-2015-0024.xml>
2. **Derjac-Arama A-I**, Sarafoleanu C, Rusu MC, Vereanu A. Schneiderian membrane adult vasculogenesis evaluated by CD31 and CD34 expression and morphological arrangement. *Romanian Journal of Rhinology* 2015; 5(20): 225-8.
<https://www.degruyter.com/view/j/rjr.2015.5.issue-20/rjr-2015-0026/rjr-2015-0026.xml>

Lucrări prezentate la manifestări științifice organizate de asociații profesionale naționale

1. **Derjac-Arama AI**, Nicolescu MI, Sarafoleanu C, Manea C, Rusu MC. The regenerative potential of the maxillary sinus membrane. 2015, 13th National Symposium of Microscopical Morphology with International Attendance. Abstracts volume, pag. 52 (ISBN 9786061147052)