

ОГЛЯДИ

УДК 611.013.395:602.9

DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2021-41-3.6>

**О.І. Годованець,**

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри стоматології дитячого віку, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, індекс 58002, [office@bsmu.edu.ua](mailto:office@bsmu.edu.ua)

**К.Л. Гальчук,**

асистент кафедри стоматології дитячого віку, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, індекс 58002, [office@bsmu.edu.ua](mailto:office@bsmu.edu.ua)

**Т.І. Муринок,**

асистент кафедри стоматології дитячого віку, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, індекс 58002, [office@bsmu.edu.ua](mailto:office@bsmu.edu.ua)

**Е.О. Саука,**

студентка стоматологічного факультету, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, індекс 58002, [office@bsmu.edu.ua](mailto:office@bsmu.edu.ua)

**МЕЗЕНХІМАЛЬНІ СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ  
ОДОНТОГЕННОГО ПОХОДЖЕННЯ:  
ПЕРСПЕКТИВИ ТА МОЖЛИВОСТІ  
РЕГЕНЕРАТИВНОЇ МЕДИЦИНИ**

**Мета:** Провести аналіз літературних джерел у напрямку науково-теоретичних та клінічних аспектів щодо можливостей використання мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з різних джерел щелепно-лицевої ділянки.

**Матеріали і методи:** Під час дослідження використано бібліосемантичний метод та структурно-логічний аналіз. Для пошуку сучасної наукової літератури були використані електронні бази даних PubMed, MEDLINE, Scopus, Web of Science та EMBASE за ключовими словами «regenerative medicine», «regenerative dentistry», «stem cells», «dental mesenchymal stem cells», «stem cell therapy», «tissue engineering».

**Висновки:** На основі проведеного аналізу літератури прослідковується неабиякий інтерес науковців до стовбурових клітин одонтогенного походження та їх використання у регенеративній практиці не лише стоматологічного спрямування, але і для лікування соматичних хвороб різного генезу. Це пов'язано із неінвазивним та більш простим методом забору матеріалу, порівняно із кістковим мозком людини чи ембріональними тканинами. Стовбурові клітини різняться за походженням, диференційною активністю

та джерелом їх отримання, а також мають вагомиший потенціал до диференціації за напрямком різних клітинних ліній залежно від впливу факторів росту та живильного середовища. При одержанні нових чистих культур вдається встановити їх походження шляхом ідентифікації експресії маркерів, характерних для стовбурових клітин. Тим не менш, незважаючи на високі очікування від подальшого розвитку регенеративної терапії, науковцям необхідно детальніше вивчити можливості використання цих клітин на етапах клінічного випробування, дослідити імунологічну поведінку стовбурових клітин одонтогенного походження в тому чи іншому середовищі.

**Ключові слова:** регенеративна медицина, регенеративна стоматологія, стовбурові клітини, мезенхімальні стовбурові клітини зубів, тканинна інженерія.

**O.I. Godovanets,**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Paediatric Dentistry, Bukovinian State Medical University, 2 Teatralna Square, Chernivtsi, Ukraine, postal code 58002, [office@bsmu.edu.ua](mailto:office@bsmu.edu.ua)

**K.L. Halchuk,**

Assistant of the Department of Paediatric Dentistry, Bukovinian State Medical University, 2 Teatralna Square, Chernivtsi, Ukraine, postal code 58002, [office@bsmu.edu.ua](mailto:office@bsmu.edu.ua)

**T.I. Murinyuk,**

Assistant at the Department of Paediatric Dentistry, Bukovinian State Medical University, 2 Teatralna Square, Chernivtsi, Ukraine, postal code 58002, [office@bsmu.edu.ua](mailto:office@bsmu.edu.ua)

**Ye.O. Sauka,**

Student of Dental Faculty, Bukovinian State Medical University, Teatralna Square, 2, Chernivtsi, Ukraine, postal code 58002, [office@bsmu.edu.ua](mailto:office@bsmu.edu.ua)

**ODONTOGENIC MESENCHYMAL  
STEM CELLS: PROSPECTS  
AND POSSIBILITIES  
OF REGENERATIVE MEDICINE**

**Objective:** To analyze the literature in the direction of scientific-theoretical and clinical aspects of the possibilities of using mesenchymal stem cells obtained from different sources of the maxillofacial area.

**Research methods:** In the course of the research the bibliosemantic method and structural-logical analysis were used. A literature search was done using electronic databases PubMed, MEDLINE, Scopus, Web of Science and EMBASE by keywords “regenerative medicine”, “regenerative dentistry”, “stem cells”, “dental mesenchymal stem cells”, “stem cell therapy”, “tissue engineering”.

**Conclusions:** Based on the analysis of the literature, there is a great interest of scientists in dental stem cells and their use in regenerative practice, not only for dental purposes, but also for the treatment of somatic diseases of various origins. This is due to the non-invasive and simpler method of material collection, compared to human bone marrow or embryonic tissues. Stem cells differ in origin, differential activity and source, and have a significant potential for differentiation in the direction of different cell lines depending on the influence of growth factors and nutrient medium. After obtaining new pure cultures, it is possible to establish their origin by identifying the expression of distinctive markers of stem cells. However, despite the high expectations from the further development of regenerative therapy, scientists need to study deeper the possibilities of using these cells in the clinical trial, to investigate the immunological behavior of stem cells of odontogenic origin in varied environments.

**Key words:** regenerative medicine, regenerative dentistry, stem cells, dental mesenchymal stem cells, tissue engineering.

**Вступ.** Новим перспективним напрямком розвитку медичної науки стає галузь регенеративної медицини, яка вивчає можливість лікування різних захворювань із використанням стовбурових клітин. Аутогенні стовбурові клітини забезпечують регенерацію тканин з низькою ймовірністю розвитку імунної відповіді з боку захисної системи організму. Регенеративна медицина є сучасним напрямком та сферою дослідження можливостей лікування захворювань тяжкого перебігу шляхом заміщення ушкоджених структур за допомогою клітинної терапії або тканинної інженерії [1].

Завдяки дослідженням останнього десятиліття були винайдені нові джерела використання стовбурових клітин, удосконалені методи лікування захворювань різної етіології, зокрема, вдалося регенерувати та замінити тканини багатьох органів, таких як шкіра, серце, нирки, печінка і навіть виправити деякі вроджені вади [2]. Водночас із популяризацією регенеративної медицини високого попиту серед науковців набула і регенеративна стоматологія. Цей напрямок заснований на синергічному використанні біоміметичних середовищ, факторів росту та стовбурових клітин, а саме клітин мезенхімального одонтогенного походження, у межах стоматологічних маніпуляцій [3]. Регенеративна стоматологія націлена забезпечити «біологічну альтернативу» заміщення та регенерації органів ротової порожнини та тканин зубів, що наразі відновлюються стоматологічними матеріалами або замінюються протезними конструкціями. Одонтогенні стовбурові клітини мають низку переваг у використанні, серед яких доступність забору матеріалу й аутогенне походження клітин.

Однак, оскільки технології застосування стовбурових клітин ще перебувають у зародковому стані, для досягнення успішних клінічних випробувань необхідна міждисциплінарна співпраця та інтеграція. Методологія тканинної інженерії в поєднанні з глибоким розумінням біології є потужними інструментами для більш широкого спектру застосування стовбурових клітин у різних напрямках медицини. Численні дослідження свідчать про успішне вивчення окремих факторів тканинної інженерії та навіть успіхи у відновленні тканин чи певних їх структур, однак створення повноцінного зубного органу разом із розвиненим пародонтом усе ще залишається викликом для сучасних дослідників. Для вирішення цієї проблеми вчені у всьому світі шукають безпечні, ефективні та легкодоступні джерела стовбурових клітин з високим потенціалом диференціації для регенеративної медицини. Тому систематизація теоретичних знань та клінічних досліджень у цьому напрямку є підґрунтям для подальшого вибору та розробки найоптимальніших методів регенерації та їх успішного застосування у практичній медицині.

**Мета.** Провести аналіз літературних джерел у напрямку науково-теоретичних та клінічних аспектів щодо можливостей використання мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з різних джерел щелепно-лицевої ділянки.

**Матеріали і методи.** Під час дослідження використано бібліосемантичний метод та структурно-логічний аналіз. Для пошуку сучасної наукової літератури були використані електронні бази даних PubMed, MEDLINE, Scopus, Web of Science та EMBASE за ключовими словами «regenerative medicine», «regenerative dentistry», «stem cells», «dental mesenchymal stem cells», «stem cell therapy», «tissue engineering».

**Результати та їх обговорення.** Стовбурові клітини – це незрілі клітини, які характеризуються високим потенціалом проліферації та диференціації за різними клітинними лініями залежно від сигналів внутрішнього та зовнішнього біологічного середовища. Ці неспеціалізовані клітини мають дві важливі характеристики: по-перше, вони здатні до самостійного відновлення шляхом поділу клітин навіть після тривалих періодів призупиненого поділу генетичними сигналами, по-друге, за певних фізіологічних чи експериментальних умов вони можуть утворювати функціональні клітини тієї чи іншої тканини або органу [4].

Загальноприйняте визначення стовбурових клітин говорить про те, що ці клітини можуть

піддаватися поділу в необмеженій кількості [5], підтримуючи початковий склад у межах тканин та органів. Стовбурові клітини відрізняються від інших типів клітин організму тим, що вони здатні підтримувати самооновлення та є малодиференційованими клітинами, у результаті поділу яких утворюються тотожні дочірні, які надалі, у разі отримання біологічного сигналу, можуть набувати ознак більш вираженої проліферації та диференціації морфологічних і функціональних властивостей, що визначає їхню наступну спеціалізацію. Диференціацію можна впізнати за зміною морфології клітини та шляхом виявлення тканинспецифічних білків [6]. Стовбурові клітини можуть залишатися в спокої (неподільними) протягом тривалого часу, допоки вони не активізуються фізіологічною потребою для підтримання пулу клітин нормальної тканини. Також активаторами їхньої проліферації та диференціації стають хвороби або травми органів і тканин. Таким чином, першочергова роль стовбурових клітин полягає в підтримці та репарації тканини, в якій вони виявляються [7].

**Джерела стовбурових клітин.** Є два першоджерела стовбурових клітин: ембріональні та постнатальні. Також нещодавно штучно були створені індуковані плюрипотентні стовбурові клітини за допомогою генетичних маніпуляцій над соматичними клітинами [8].

У 2006 році лікар Яманака виявив, що зрілі фібробласти шкіри дорослих мишей можуть бути перепрограмовані в ембріональні клітини шляхом введення за допомогою ретровірусів чотирьох генетичних факторів: Oct3/4, Sox2, Klf4 та c-Myc. Отримані клітини були названі індукованими стовбуровими клітинами [9]. Вже через рік після проведеного експерименту на мишах подібні результати були отримані в аналогічних дослідженнях на клітинах шкіри людини [8, 10], які відкрили нові можливості для генерування еквівалента стовбурових клітин з соматичних для кожного конкретного пацієнта [11].

Ембріональні стовбурові клітини можуть бути виділені на ранніх стадіях ембріогенезу з внутрішньої клітинної маси бластоцистів. І хоча ембріональні стовбурові клітини мають тривалий термін життя і потужний потенціал диференціації, біоетичні аспекти, пов'язані з їхнім джерелом та методом отримання, зосередили увагу на дослідженнях постнатальних стовбурових клітин [12, 13].

Більшість стовбурових клітин постнатального періоду, або, як їх ще називають, соматичні стовбурові клітини, є мультипотентними. Пере-

вага їх використання зумовлена здатністю диференціюватися майже в будь-якій стадії клітинних ліній [14], а також їхніми імунологічними властивостями, зокрема протизапальною, імунорегуляторною та імунодепресивною активністю, що сприяють реакції імунологічної толерантності організму у відповідь на їх введення з метою відновлення пошкоджених структур [15].

Мезенхімальні стовбурові клітини (mesenchymal stem cells, MSCs) беруть участь у рості та розвитку, загоєнні ран і заміні клітин, які щодня втрачаються під час фізіологічних та патологічних процесів. Дослідження різних авторів (Y.K. Choi et al., M.J. Kim et al. 2016, W.T Su et al. 2014) показали, що вони зумовлюють регенерацію нейронів, клітин печінки та скелетних м'язів після їх введення у пошкоджених ділянках на етапах як доклінічного, так і клінічного дослідження [16-18]. Ця якість робить їх потужним потенційним інструментом для тканинної інженерії та відновлення тканин. Найбільш вивченими є MSCs, виділені з кісткового мозку, де вони містяться у своєрідному депо. Проте популяції стовбурових клітин можна виділити і з різних тканин щелепно-лицевої ділянки: пульпи зубів, тимчасових зубів, що випали, періодонтальної зв'язки, зубних фолікулів, альвеолярних кісток, апікального сосочка, зубних зачатків та ясен [3, 17, 19, 20, 21, 22, 23].

**Мезенхімальні стовбурові клітини одонтогенного походження (dental mesenchymal stem cells, DMSCs).** На початку 2000-х років вченими (Gronthos S. et al., Erices et al., Mitchell et al. 2003, Zuk et al. 2001) було доведено належність клітин-попередників одонтобластів до стовбурових. Відбулося це під час проведення порівняльного дослідження м'яких тканин пульпи зуба з тканиною кісткового мозку, в якій депонуються MSCs. У результаті науковці отримали подібні між собою культури клітин, які мали однакову проліферативну здатність, містили подібні фактори росту та компоненти мінералізованого матриксу. Отримані результати дали змогу прирівняти попередників одонтобластів до стовбурових клітин з подібними властивостями – мезенхімальних малодиференційованих клітин кісткового мозку. Наступні дослідження DMSCs були спрямовані на пошук методів отримання та ізоляції клітин, а також опис популяцій з генетичної, молекулярної, морфологічної, функціональної та імунологічної точки зору [20].

Натепер використовують 2 методи ізоляції DMSCs. Перший метод – це перетравлення ферментами. Досліджуваний матеріал подрібнюють



на шматки та перетравлюють у розчині колагенази I типу та диспази (Huang et al. 2006). Перетравлена тканина збирається і пропускається через сітчастий фільтр для отримання одноклітинної суспензії. Інший метод – експлантаційна культура, коли тканина досліджуваного матеріалу розрізається на шматочки розміром приблизно 1 мм<sup>3</sup>, а потім висівається у чашки Петрі або пробірки. Для отримання чистої лінії клітин проводять наступні посіви до одержання бажаних культур. У 2013 році вчені з Бельгії (Hilkens P. et al.) довели, що обидва методи можуть бути ефективно застосовані для ізоляції відповідних аутологічних DMSCs, проте перший метод у різних дослідженнях зустрічається частіше [24].

**Стовбурові клітини пульпи зуба (dental pulp stem cells, DPSCs)** були першим типом DMSCs, отриманим шляхом ферментативного перетравлення тканини пульпи видалених третіх молярів. Ці мультипотентні клітини демонстрували типову фібробластоподібну морфологію [20]. Після ізоляції DPSCs вчені (Gronthos et al. 2000; Gronthos et al. 2002; Struys et al. 2010) проводили посів у різних середовищах і одержали різні колонії клітин, таким чином було продемонстровано їх широкий диференційний потенціал: дентиногенний, остеогенний, адипогенний, нейрогенний, хондрогенний та міогенний. Більш того, дослідження Gronthos et al. та Huang et al. (2010) показали, що DPSCs, водночас із можливістю диференціюватися в одонтобласти *in vitro*, здатні утворювати організований дентино-пульпоподібний комплекс разом із одонтобластами при висіванні на скаффолд і трансплантації мишам з ослабленим імунітетом. DPSCs спроможні синтезувати великий обсяг мінералізованої матриці, що дає підстави стверджувати про перспективність використання цих клітин у майбутніх методах регенеративної стоматологічної практики [25, 26, 27].

Незначна популяція стовбурових клітин знаходиться у тканині **періодонтальної зв'язки зуба (periodontal ligament stem cells, PDLSCs)** як підтримуюча популяція клітин, що відповідає за регенерацію структури та функцій періодонту у разі пошкоджень. У 2004 році американські вчені В.М. Seo et al. проводили дослідження для оцінки здатності до регенерації тканин та відновлення пародонта шляхом пересадження людських PDLSCs мишам з ослабленим імунітетом. Результат показав успішну трансплантацію цих клітин, що свідчить про те, що періодонт містить стовбурові клітини, які потенційно можуть генерувати цемент та періодонтоподібну тканину *in vivo*.

Трансплантація PDLSCs, культивованих *in vitro*, є новим терапевтичним підходом до реконструкції тканин, зруйнованих захворюваннями пародонта [28, 29].

У 2006 році були знайдені та ізольовані **стовбурові клітини з апікального сосочка (stem cells from the apical papilla, SCAP)** недорозвинутого зуба та описані їхні властивості командою науковця W. Sonoyama et al [30]. У своїх дослідженнях вони провели успішну трансплантацію SCAP від людини до моделі міні-свині для формування кореня, який був здатний підтримувати порцелянову коронку. Апікальний сосочок представлений м'якою сполучною тканиною, яка нещільно прикріплюється до верхівок коренів несформованих постійних зубів і яку легко можна відокремити стоматологічним пінцетом. Варто зазначити, що SCAP можуть бути виділені лише у певному проміжку часу, оскільки в процесі формування зуба апікальний сосочок диференціюється у тканини кореневої пульпи. Ці клітини володіють високою експресією антиапоптичного білка сурвівіну, пов'язаного з тривалістю життя та проліферацією [24].

Окрім вищевказаних джерел, **стовбурові клітини простежуються і у тканині зубного фолікула (dental follicle progenitor cells, DFPCs)**, яку можна отримати від видаленого зачатку третього моляра. Це зародкова тканина, яка складається з колагеноподібної стромы, містить дрібні судини та клітини навколо них [31, 32]. Німецькими вченими F. Völlner et al. (2009) під час дослідження одноклітинної суспензії, отриманої в результаті механічної обробки та ферментації зубних фолікулів, виділено недиференційовані стовбурові клітини та фібробласти, що можуть утворювати колонії щонайменше впродовж 6 пасажів та диференціюватися у функціональні клітини тканин, такі як фібро-, osteo-, цементобласти та нейрони (включаючи гліальні клітини) [33].

Перспективним джерелом стовбурових клітин одонтогенного походження також є **стовбурові клітини пульпи молочних зубів, що отримана під час зміни тимчасового прикусу на постійний (stem cells from human exfoliated deciduous teeth, SHED)**. Науковцями з Американського національного інституту стоматологічних та черепно-лицевих досліджень М. Miura et al. (2003) встановлено, що SHED є популяцією з високим рівнем проліферації та є клоногенними. Після трансплантації *in vivo* було виявлено, що популяції цих клітин індукують формування кісток, генерують утворення дентину і навіть здатні експресувати нейронні маркери у тканині головного

мозку мишей. Для виділення стовбурових клітин одноклітинні суспензії отримували із коронкової пульпи і поміщували в рідкому культуральному середовищі. Для перевірки здатності SHED утворювати одонтобласти, ex-vivo вирощені клітини пересаджували мишам з ослабленим імунітетом. Трансплантовані клітини диференціювали у alu-позитивні одонтобласти, які безпосередньо належать до дентиноподібних структур. Важливо зазначити, що регенований дентин був імунореактивним до дентин-сіалофосфопротеїнових (DSPP) антитіл, що свідчить про здатність диференціації в одонтобласти in vivo [34].

Нову перспективну популяцію було виявлено в мезенхімі зачатків третіх молярів, так звані **прогеніторні клітини зубних зачатків (tooth germ progenitor cells, TGPCs)** [35]. Їх популяцію можна розширити та підтримати майже на 60 поділів, протягом яких вони зберігають свою веретеноподібну морфологію і високий рівень проліферації. TGPCs подібні за диференційною здатністю до інших популяцій DPSCs, серед яких підтримується здатність диференціюватися в адипоцити, остеобласти, одонтобласти, хондроцити, гепатоцити та нейрони. У своїх дослідженнях M.E. Yalvac et al. (2011) провели імплантацію гідроксиапатиту у комбінації з TGPCs, що призвела до формування нової кісткової тканини із присутністю остеоцитів у новоутвореному кістковому матриці та активних остеобластів кубоподібної форми на поверхні матриці. Також TGPCs можуть диференціюватися in vitro в клітини з морфологічними, фенотиповими та функціональними характеристиками гепатоцитів, що свідчить про те, що можна використовувати цю популяцію клітин у лікуванні захворювань печінки [36]. У 2010 році Yalvac M. et al. виділили TGSCs із видалених зачатків третього моляра, кріоконсервували їх при -80 °C протягом 6 місяців. Після цього TGSCs експресували ті ж поверхневі антигени, що були типові і для незаморожених TGSCs. Кріоконсервовані TGSCs змогли диференціюватися на osteo-, адипоцити та нейрогенні клітини. Вони також показали нормальний каріотип після великої кількості подвоєнь популяції [36].

Стовбурові клітини вдалося одержати також з тканин **ясен ротової порожнини (gingival mesenchymal stem cells, GMSCs)**, які доступні для виділення з мінімальним дискомфортом [37]. GMSCs є клоногенними, здатні до самовідновлення, демонструють мультипотентну здатність до диференціації, а також володіють імуномодуючими властивостями [38, 39]. Q. Zhang et al.

(2009) провели клітинну терапію із застосуванням системної інфузії GMSCs при експериментальному коліті, що значно покращувало як клінічну, так і гістопатологічну тяжкість запалення, відновлювало пошкоджені тканини слизової оболонки шлунково-кишкового тракту та пригнічувало загальну активність захворювання у мишей. Терапевтичний ефект GMSCs був опосередкований, зокрема, придушенням запальних інфільтратів, цитокінів/медіаторів та посиленою інфільтрацією регуляторних Т-клітин, експресією протизапального цитокіну IL-10 у ділянках товстої кишки. Таким чином, GMSCs можуть функціонувати як імуномодуючий та протизапальний компонент імунної системи in vivo. Цікаво те, що GMSCs характеризуються високою активністю теломери у довготривалих культурах і не є пухлинотвірними [39]. GMSCs володіють багатолінійним потенціалом диференціації, здатністю до самовідновлення та утворення сполучнотканинних структур in vivo, а також мінеральну, жирову та хрящоподібну структури in vitro. Дослідження також продемонстрували, що GMSCs мають остеогенний потенціал диференціації in vivo після інкубації в osteo-індукуючому середовищі in vitro [40]. Ці властивості свідчать про те, що клінічне застосування GMSCs є перспективним для регенерації та відновлення тканин.

Успішне виділення та культивування **мезенхімальних стовбурових клітин альвеолярного гребеня (alveolar bone mesenchymal stem cells, ABMSCs)** було проведено командою науковця Matsubara. Ізольовані клітини після культивування характеризувалися веретеноподібною морфологією, пластичною адгезією та здатністю до формування колоній. ABMSCs можуть диференціювати в остеобласти з високою експресією лужної фосфатази [22]. Ця популяція клітин виражає також хондрогенний та адипогенний потенціали, подібні до інших популяцій стовбурових клітин [41].

**Маркери стовбурових клітин.** Для визначення походження клітин використовують різні методи дослідження з ідентифікацією специфічних білків, які, залежно від їх розташування, можуть бути позаклітинними або внутрішньоклітинними маркерами-ідентифікаторами. Стовбурові клітини, вилучені з тканини пульпи зуба, під час одонтогенезу розвиваються з мезенхіми, тому під час ідентифікації цих клітин досліджують експресію маркерів, специфічних для клітин мезенхімального походження.

M. Yalvac et al. провели аналіз проточної цитометрії TGSCs, які були позитивними щодо

CD73, CD90, CD105 та CD166, але негативними для CD34, CD45 та CD133, вказуючи на те, що ці клітини є MSCs [36]. А також TGSCs схильні до експресії генів, пов'язаних із властивостями плюрипотентних клітин (nanog, Oct4, Sox2, Klf4 та c-Myc) [36–37].

За допомогою імуногістохімічних досліджень були виявлені клітини (DPSCs) навколо кровеносних судин коронкової пульпи, що здатні експресувати STRO-1 та CD146 – два ранніх маркери MSCs. SHED експресували остеогенні та ангіогенні маркери, такі як ALP, MEPE, bFGF, а також ендостатин. M. Miura et al. (2003) проводили дослідження потенціалу диференціації клітин популяції SHED у мінералізовану тканину. Відповідно до результатів імуноблотингу, різні маркери кісткової тканини, серед яких CBFA1, ALP, MEPE та кістковий сіалопротеїн, експресуються популяцією клітин під час культивування [34]. DFSCs містять такі маркери, як Nestin та Notch-1, а також інші типові маркери MSCs, такі як CD105. Популяції клітин PDLSCs та SCAP також характеризуються експресією STRO-1 та CD146 [30]. Під час досліджень у 2004 році PDLSCs демонстрували експресію специфічного маркера фактору транскрипції сухожилів [27]. Маркер CD24 відрізняє SCAP від DMSCs з інших джерел. Крім того, M. Jamal et al. (2015), R. Patil et al. (2014), A. Vakroulou et al., N.B. Ruparel et al. (2013) виявили експресію таких маркерів, як CD13, CD24, CD29, CD44, CD49, CD51, CD56, CD61, CD73, CD90, CD105, CD106, CD166, NOTCH3 та віментин [23, 42-44]. Водночас, SCAP не експресують CD14, CD18, CD34, CD45, CD117 та CD150, що вказує на те, що вони не мають гемопоетичного походження [30].

Дослідження F. Wang et al. показали, що GMSCs мають гомогенний імунофенотип CD34-, CD45-, CD29+, CD105+, CD90+, STRO-1+ [40]. Клітини популяції ABMSCs експресують поверхневі маркери стовбурових клітин CD73, CD90, CD105 та STRO-1 та є негативними при експресії гемопоетичних маркерів CD14, CD34 та CD45 [22]. Правильна ідентифікація стовбурових клітин є базовим етапом для подальшого успішного їх культивування та використання у клінічній практиці з прогнозованим результатом.

**Клітинні матриці (скаффолди) та фактори росту** є невід'ємними компонентами тканинної інженерії. Описано кілька критеріїв ідеального скаффолду, включно з хімічною стабільністю, механічною міцністю, біосумісністю, контролюваною деградацією, адгезією та проліферацією

клітин. Матеріали клітинних матриць, що мають потенціал для регенеративної стоматології, включають природні полімери (наприклад, колаген, хітозан, альгінат та гіалуронову кислоту); синтетичні матеріали (наприклад, полігліколеву кислоту, полімолочну кислоту, полімолочну полігліколеву кислоту) та біоактивну кераміку (наприклад, гідроксиапатит та біоскло) [24, 45, 46]. Хоча, ці матриці показали ефективність у спробах регенерації зубів, потенційна проблема їхнього використання пов'язана з ризиком зараження та запалення, що спонукає до дослідження нових незалежних методів та протоколів регенерації [46].

У цьому контексті було описано новий підхід, згідно з яким були створені тривимірні клітинні конструкції без скаффолдів, але із застосуванням термореактивного гідрогелю та з використанням DPSCs. Їхня життєздатність оцінювалась *in vitro* та *in vivo* під час регенерації зубної пульпи [47]. Результати через 6 тижнів після імплантації свідчать про утворення пульпоподібних тканин з багатими кровеносними судинами в кореновому каналі попередньо депульпованого зуба.

Велика кількість факторів росту використовується для регулювання проліферації та індукції диференціації стовбурових клітин у бажані клітини; ці молекули зв'язуються зі специфічними рецепторами, пов'язаними з клітинною мембраною, тим самим мобілізуючи каскад реакцій та процесів, що призводить до утворення тканин [48, 49]. Наприклад, кістковий морфогенетичний білок (BMP)-2 опосередковує зумовлену дентином одонтобластичну диференціацію стовбурових клітин пульпи зубів. З іншого боку, трансформуючий фактор росту  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) може стимулювати диференціювання клітин, подібних до одонтобластів, та опосередковану DPSCs мінералізацію [48].

Епідермальний фактор росту (EGF) відіграє роль підсилювача остеогенної диференціації, оскільки він здатний збільшити мінералізацію позаклітинного матриксу. EGF стимулює ангіогенез та васкуляризацію. Дослідження Н.Н. Elezei et al. у 2020 році показали, що цей фактор росту прямопропорційно сприяє активації як проліферації DPSCs, так і їх диференціації [50]. Відомо, що інсуліноподібні фактори росту (IGF) модулюють ключові властивості DPSCs, такі як швидкість їх проліферації, потенціал диференціації та мінералізації [51]. Тому встановлення відповідних факторів росту або їх комбінацій, які сприятимуть регенерації зубного комплексу або суміжних структур, є важливим напрямком досліджень.



**Висновки.** На основі проведеного аналізу літератури прослідковується неабиякий інтерес науковців до стовбурових клітин одонтогенного походження та їх використання у регенеративній практиці не лише стоматологічного спрямування, але і для лікування соматичних хвороб різного генезу. Це пов'язано із неінвазивним та більш простим методом забору матеріалу порівняно з використанням кісткового мозку людини чи ембріональних тканин, що може порушувати деякі моральні та етичні принципи. Тому останнім часом увагу дослідників із різних країн усе частіше привертають стовбурові клітини видалених третіх молярів чи їх зачатків, які зазвичай видаляють за ортодонтичними показами або у профілактичних цілях. Ці клітини різняться за походженням, диференційною активністю та джерелом їх отримання, а також мають вагомий потенціал до диференціації у різні клітинні лінії залежно від впливу факторів росту та живильного середовища. Під час одержання нових чистих культур вдається встановити їх походження шляхом ідентифікації експресії маркерів, характерних для стовбурових клітин. Результат впливу факторів росту визначається різноманітністю активації процесів та синтезу пластичних речовин, що відіграють важливу роль у початку росту та наступної диференціації названих клітин.

Тим не менш, незважаючи на високі очікування від подальшого розвитку регенеративної терапії, науковцям необхідно детальніше вивчити можливості використання цих клітин на етапах клінічного випробування, дослідити імунологічну поведінку стовбурових клітин одонтогенного походження в тому чи іншому середовищі. Одержання та використання стовбурових клітин одонтогенного походження у подальшій лікарській практиці є перспективним напрямком розвитку медицини, оскільки дає змогу винайти сучасніші методи лікування захворювань різного генезу, зокрема стоматологічних.

### References:

1. Bakopolou A. Prospects of Advanced Therapy Medicinal Products-based Therapies in Regenerative Dentistry: Current Status, Comparison with Global Trends in Medicine, and Future Perspectives. *JOE*. 2020. Vol. 46(9). P. 175–188.
2. Dzobo K. et al. Advances in Regenerative Medicine and Tissue Engineering: Innovation and Transformation of Medicine. *Stem Cells Int*. 2018. Vol. 2018. P. 1–24.
3. Tatullo M. About stem cell research in dentistry: many doubts and too many pitfalls still affect the regenerative dentistry. *Int. J. Med. Sci*. 2018. Vol. 15. P. 1616–1618.

4. Mozaffari M. et al. Stem cells and tooth regeneration: prospects for personalized dentistry. *EPMA J*. 2019. Vol. 10(1). P. 31–42.
5. Slack J.M. Origin of stem cells in organogenesis. *Science*. 2008. Vol. 322. Issue 5907. P. 1498–1501.
6. Weissman I.L. Stem cells – scientific, medical, and political issues. *N Engl J Med*. 2002. Vol. 346(20). P. 1576–1579.
7. Scadden D.T. The stem-cell niche as an entity of action. *Nature*. 2006. Vol. 441. P. 1075–1079.
8. Takahashi K. et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007. Vol. 131(5). P. 861–872.
9. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006. Vol. 126(4). P. 663–676.
10. Yu J. et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*. 2007. Vol. 318. P. 1917–1920.
11. Egusa H. et al. Stem cells in dentistry – Part I: Stem cell sources. *J. Prosthodontic Research*. 2012. Vol. 56. P. 151–165.
12. Hyun I. The bioethics of stem cell research and therapy. *J. Clin. Investig*. 2010. Vol. 120(1). P. 71–75.
13. Xiao L., Tsutsui T. Human dental mesenchymal stem cells and neural regeneration. *Hum. Cell*. 2013. Vol. 26. P. 91–96.
14. Chen Y. et al. Mesenchymal stem cells: A promising candidate in regenerative medicine. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2008. Vol. 40(5). P. 815–820.
15. Gao F. et al. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: Current status and future prospects. *Cell Death Dis*. 2016. Vol. 7.
16. Choi Y.K. et al. Effect of human mesenchymal stem cell transplantation on cerebral ischemic volume-controlled photothrombotic mouse model. *Biotechnol. J*. 2016. Vol. 11. P. 1397–1404.
17. Su W.T., Chen X.W. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth differentiate into functional hepatocyte-like cells by herbal medicine. *Biomed. Mater. Eng*. 2014. Vol. 24. P. 2243–2247.
18. Kim M.J. et al. Conditioned medium derived from umbilical cord mesenchymal stem cells regenerates atrophied muscles. *Tissue Cell*. 2016. Vol. 48(5). P. 533–543.
19. Karbanová J. et al. Characterization of dental pulp stem cells from impacted third molars cultured in low serum-containing medium. *Cells Tissues Organs*. 2011. Vol. 193(6). P. 344–365.
20. Gronthos S. et al. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci*. 2000. Vol. 97(25). P. 13625–13630.
21. Matsubara T. et al. Alveolar bone marrow as a cell source for regenerative medicine: differences between alveolar and iliac bone marrow stromal cells. *J Bone Miner Res*. 2005. Vol. 20(3). P. 399–409.

22. Ruparel N.B. et al. Characterization of a stem cell of apical papilla cell line: Effect of passage on cellular phenotype. *Journal of Endodontics*. 2013. Vol. 39. Issue 3. P. 357–363.
23. Hashemi-Beni B., Khoroushi M., Foroughi M.R., Karbasi S., Khademi A.A. Tissue engineering: dentin–pulp complex regeneration. *Tissue and Cell*. Vol. 49. Issue 5. 2017. P. 552–564.
24. Kang J. et al. Stem Cells from the Apical Papilla: A Promising Source for Stem Cell-Based Therapy. *Biomed Res Int*. 2019. P. 1–8.
25. Hilkens P. et al. Effect of isolation methodology on stem cell properties and multilineage differentiation potential of human dental pulp stem cells. *Cell Tissue Res*. 2013. Vol. 353(1). P. 65–78.
26. Zhang W. et al. Multilineage differentiation potential of stem cells derived from human dental pulp after cryopreservation. *Tissue Eng*. 2006. Vol. 12(10). P. 2813–2823.
27. Davies O.G. et al. A comparison of the in vitro mineralisation and dentinogenic potential of mesenchymal stem cells derived from adipose tissue, bone marrow and dental pulp. *J Bone Miner Metab* 2014. Vol. 33(4). P. 371–382.
28. Gay I.C., Chen S., MacDougall M. Isolation and characterization of multipotent human periodontal ligament stem cells. *Orthod Craniofac Res*. 2007. Vol. 10(3). P. 149–160.
29. Seo B.M. et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet*. 2004. Vol. 364(9429). P. 149–155.
30. Sonoyama W. et al. Mesenchymal stem cells mediated functional tooth regeneration in Swine. *PLoS One*. 2006. Vol. 1(1). P. 1–8.
31. Morszczek C. et al. In vitro differentiation of human dental follicle cells with dexamethasone and insulin. *Cell Biol Int*. 2005. Vol. 29(7). P. 567–575.
32. Hermann A. et al. Efficient generation of neural stem cell-like cells from adult human bone marrow stromal cells. *J Cell Sci*. 2004. Vol. 117(19). P. 4411–4422.
33. Völlner F. et al. A two-step strategy for neuronal differentiation in vitro of human dental follicle cells. *Differentiation*. 2009. Vol. 77(5). P. 433–441.
34. Miura M. et al. SHED: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003. Vol. 100(10). P. 5807–5812.
35. Ikeda E. et al. Multipotent cells from the human third molar: feasibility of cell-based therapy for liver disease. *Differentiation*. 2008. Vol. 76(5). P. 495–505.
36. Yalvac M.E. et al. Differentiation and neuro-protective properties of immortalized human tooth germ stem cells. *Neurochem Res*. 2011. Vol. 36(12). P. 2227–2235.
37. Mitrano T.I. et al. Culture and characterization of mesenchymal stem cells from human gingival tissue. *J Periodontol*. 2010. Vol. 81(6). P. 917–925.
38. Du L., Yang P., Ge S. Isolation and characterization of human gingiva-derived mesenchymal stem cells using limiting dilution method. *J Den Sci*. 2016. Vol. 11(3). P. 304–314.
39. Zhang Q. et al. Mesenchymal stem cells derived from human gingiva are capable of immunomodulatory functions and ameliorate inflammation-related tissue destruction in experimental colitis. *J Immunol*. 2009. Vol. 184(3). P. 7787–7798.
40. Wang F. et al. Gingiva-derived mesenchymal stem cell-mediated therapeutic approach for bone tissue regeneration. *Stem Cells Dev*. 2011. Vol. 20(12). P. 2093–2102.
41. Pekovits K. et al. Human mesenchymal progenitor cells derived from alveolar bone and human bone marrow stromal cells: a comparative study. *Histochem Cell Biol*. 2013. Vol. 140(6). P. 611–621.
42. Patil R. et al. Multilineage potential and proteomic profiling of human dental stem cells derived from a single donor. *Experimental Cell Research*. 2014. Vol. 320. Issue 1. P. 92–107.
43. Bakopoulou A. et al. Comparative characterization of STRO-1(neg)/ CD146(pos) and STRO-1(pos)/ CD146(pos) apical papilla stem cells enriched with flow cytometry. *Archives of Oral Biolog*. 2013. Vol. 58. Issue 10. P. 1556–1568.
44. Jamal M. et al. NOTCH3 is expressed in human apical papilla and in subpopulations of stem cells isolated from the tissue. *Genes and Diseases*. 2015. Vol. 2(3). P. 261–267.
45. Amrollahi P., Shah B., Seifi A., Tayebi L. Recent advancements in regenerative dentistry: a review. *Materials Science and Engineering: C*. Vol. 69. 2016. P. 1383–1390.
46. Hu L., Liu Y., Wang S. Stem cell-based tooth and periodontal regeneration. *Oral Diseases*. Vol. 24. Issue 5. 2018. P. 696–705.
47. Chang Y.C. et al. Basic fibroblast growth factor regulates gene and protein expression related to proliferation, differentiation, and matrix production of human dental pulp cells. *J Endod*. 2017. Vol. 43. Issue 6. P. 936–942.
48. Lynch S.E. et al. A new era in periodontal and periimplant regeneration: use of growth-factor enhanced matrices incorporating rhPDGF. *Compend Contin Educ Dent*. 2006. Vol. 27(12). P. 672–679.
49. Tabatabaei F.S., Torshabi M. Effects of non-collagenous proteins, TGF- $\beta$ 1, and PDGF-BB on viability and proliferation of dental pulp stem cells. *J Oral Maxillofac Res*. 2016. Vol. 7(1). P. 1–9.
50. Enezei H.H. et al. The Effect of Strontium on Osteoblastogenesis and Osteoclastogenesis in Dental Stem Cells-induced Epidermal Growth Factor at Molecular Level: In Vitro Study. *Journal of Hard Tissue Biology*. 2020. Vol. 29(1). P. 1–8.
51. Bashir N.Z. The role of insulin-like growth factors in modulating the activity of dental mesenchymal stem cells. *Archives of Oral Biology*. 2021. Vol. 122.