

Нурматова Х.Т.

студент

Международный университет Кимё

Узбекистан г.Ташкент

Дон А.Н., к.м.н.,

доцент

Ташкентский государственный медицинский университет

Узбекистан г.Ташкент

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИМЕНЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В СТОМАТОЛОГИИ

***Аннотация:** Восстановление костных дефектов альвеолярных отростков играет ключевую роль в процессе лечения и реабилитации пациентов, однако до сих пор представляет значительную сложность для хирургов имплантологов. Развитие тканевой инженерии и изучение биологии стволовых клеток позволили применение новых методик для стимуляции заживления костной ткани. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) — это не кроветворные стромальные стволовые клетки, которые имеют много источников, таких как костный мозг, надкостница, стенки сосудов, жировая ткань, мышечная ткань, сухожилия, пуповиновая кровь, кожа и ткани зубов. Характерной особенностью стволовых клеток является способность сохранять неизменный фенотип после деления без дифференцировки способность давать потомство в виде определенного количества специализированных типов клеток. Особое внимания в регенеративной стоматологии уделяется мезенхимальным стволовым клеткам, полученным из жировой ткани, костного мозга оральной области и костного мозга гребня подвздошной кости, а также МСК из зубных тканей. Приведены*

результаты исследований, демонстрирующих эффективность комбинации стволовых клеток с тромбоцитарной плазмой для ускорения остеогенеза.

Ключевые слова: *мезенхимальные стволовые клетки, регенерация костной ткани, тканевая инженерия, остеогенез*

Nurmatova H.T.

Student

Kimyo International University

Tashkent, Uzbekistan

Don A.N., Ph.D.

Associate Professor

Tashkent State Medical University

Tashkent, Uzbekistan

INNOVATIVE APPROACHES

TO STEM CELL-BASED BONE REGENERATION IN DENTISTRY

Abstract: *The restoration of alveolar bone defects plays a key role in the treatment and rehabilitation of patients, yet it still presents significant challenges for implantologists. The development of tissue engineering and the study of stem cell biology has allowed the use of new techniques to stimulate bone healing. Mesenchymal stem cells (MSCs) are non-hematopoietic stromal stem cells that have numerous sources, such as bone marrow, periosteum, vascular walls, adipose tissue, muscle tissue, tendons, umbilical cord blood, skin, and dental tissues. A typical feature of the mesenchymal stem cells is their ability to preserve an unchanged phenotype after division without*

differentiation and their capacity to give rise to a certain number of specialized cell types.

In regenerative dentistry, special attention is given to mesenchymal stem cells derived from adipose tissue, orofacial bone marrow, iliac crest bone marrow, as well as MSCs from dental tissues. The article presents research findings demonstrating the effectiveness of combining stem cells with platelet-rich plasma to accelerate osteogenesis.

Keywords: *mesenchymal stem cells, bone tissue regeneration, tissue engineering, osteogenesis.*

Цель: на основании литературных данных проанализировать перспективы использования в хирургической стоматологии мезенхимальных стволовых клеток из различных источников для восстановления костной ткани челюстей.

Материалы и методы: при подготовке обзора была использована литература с электронной базы данных научной литературы Pubmed и Google scholar, а также электронная библиотека e-Library.

Введение: различают два источника стволовых клеток: зрелые стволовые клетки и эмбриональные стволовые клетки. Эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) получают из эмбрионов на ранних этапах развития — от диплоидной зиготы до стадии 8–16 бластомеров. В этот период они обладают плюрипотентностью, высокой активностью теломеразы и способностью к клонированию [1]. Зрелые стволовые клетки являются мультипотентными, могут дифференцироваться только в ограниченное количество типов клеток. Они содержатся в зрелых тканях и подвергаются самообновлению и дифференцировке для поддержания здоровых тканей и восстановления поврежденных [2].

В настоящее время для улучшения регенерации костной ткани применяются две основные стратегии: мобилизация эндогенных МСК и

использование экзогенных стволовых клеток [3]. Введение экзогенных МСК возможно как системно, путем внутривенной инфузии, так и локально в форме клеточных суспензий, пластов или сфероидов [4].

Системное введение МСК не только стимулирует остеогенез, но и оказывает иммуномодулирующее действие, способствуя восстановлению микросреды. Однако эффективность такого подхода ограничена низким процентом клеток, достигающих зоны костного дефекта, что снижает общий терапевтический эффект [5].

Локальное применение клеточных пластов и сфероидов, содержащих внеклеточный матрикс, продуцируемый стволовыми клетками, позволяет высвобождать значительное количество факторов роста и цитокинов. Эти молекулы активно стимулируют процессы костной регенерации, что делает данный метод эффективным как для лечения костных дефектов, так и для улучшения интеграции трансплантата с костью [6].

Для клинического применения мезенхимальные стволовые клетки являются одними из наиболее перспективных по нескольким причинам: 1) увеличивают ангиогенез и остеогенез в повреждённой кости после экстракции зуба; 2) способны дифференцироваться в остеобласты, хондроциты, теноциты, адипоциты, миобласты, фибробласты; 3) способны восстанавливать и регенерировать костную ткань; 4) продуцируют цитокины и факторы роста эндотелия сосудов и трансформирующий фактор роста, которые важны для терапевтического ангиогенеза и заживления ран. 5) могут быть выделены из различных тканей и биологических жидкостей (костный мозг, кожа, жировая ткань, хрящи, плацента, различные зубные ткани) [7].

Помимо про-регенеративного потенциала стволовых клеток ученые из Университета Бирмингема установили, что в будущем пульпарные стволовые клетки могут способствовать лечению таких заболеваний, как травмы сетчатки, поражения зрительного нерва и глаукома. Это связано с

тем, что данные клетки происходят из нервного гребня, экспрессируют нейрональные маркеры и трофические факторы (NTF), которые способствуют регенерации аксонов, восстановлению их функций и сохранению нервных структур [8].

Обсуждение:

Мезенхимальные стволовые клетки из костного мозга гребня подвздошной кости и костей орофациальной области.

Наиболее изучены мезенхимальные стволовые клетки, выделенные из костного мозга. Они способны к интенсивной пролиферации, могут дифференцироваться во многие клеточные типы и трансплантабельны *in vivo* [9]. Источником чаще всего служит костный мозг гребня подвздошной кости. Однако этот метод дополнительно инвазивный и имеет ограничение по возрасту. Мезенхимальные стволовые клетки могут быть получены из орофациальных костей путем аспирации костного мозга во время стоматологических хирургических вмешательств. Исследования на животных показали, что трансплантация кости, взятой из орофациальной области для аутологичной костной пластики в краниофациальной зоне, дает лучшие результаты и обеспечивает значительно больший объем новой костной ткани по сравнению с костью из подвздошного гребня. Это свидетельствует о том, что различия в эмбриональном происхождении костной ткани могут приводить к функциональным отличиям между МСК орофациальной области и МСК подвздошного гребня [10].

Согласно результатам, проведенным исследователями, МСК полученные из орофациальной области способны образовывать больше костной ткани *in vivo* у мышей, тогда как МСК подвздошного гребня образуют более уплотненную кость, которая включает кроветворную ткань. При трансплантации МСК из нижней челюсти крысы получают более крупные костные узелки и более минерализованную кость, чем

МСК из трубчатых костей [10]. Также были описаны исследования, в которых мезенхимальные стволовые клетки костного мозга использовались в сочетании с обогащенной тромбоцитарной плазмой. Результаты показали, что на 4-й неделе эксперимента наблюдался активный остеогенез, а к 8-й неделе дефект был полностью заполнен зрелой губчатой костной тканью, содержащей многочисленные полости костного мозга [11].

Мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани

Ключевыми преимуществами стволовых клеток жировой ткани являются их доступность, простота получения и высокая пролиферативная активность, не зависящая от возраста донора. Экспериментальные исследования показали, что после удаления зуба и восстановления костной ткани с применением мультипотентных стволовых клеток жировой ткани через 4 месяца наблюдается увеличение высоты кортикальной пластинки. Морфологически формируется костная ткань трабекулярного строения [12].

Путем липэктомии могут быть получены стволовые клетки из таких областей, как подбородок, плечи, живот, бедра, ягодицы. МСК жировой ткани демонстрируют более устойчивый остеогенез в сравнении с стволовыми клетками костного мозга, и могут послужить альтернативой для регенерации костей в стоматологии. В исследовании Pieri et al. было показано, что трансплантация аутологичных стволовых клеток жировой ткани в сочетании с неорганическим каркасом из бычьей кости (Bio-Oss) способствовала усиленному образованию новой кости и улучшенной остеоинтеграции имплантата после вертикальной аугментации костного свода черепа у кроликов. Эти результаты позволяют предположить потенциальную эффективность стволовых клеток жировой ткани для вертикальной аугментации альвеолярной кости при дентальной имплантации [13].

Мезенхимальные стволовые клетки из зубных тканей

Стволовые клетки пульпы зуба и пульпы отслоившихся молочных зубов характеризуются способностью к самообновлению и мультипотентной дифференцировке, что соответствует основным свойствам стволовых клеток. Могут дифференцироваться в миоциты, хондроциты, адипоциты, остеобласты и одонтобласты, а также в нервные клетки. Стволовые клетки зубного зачатка обладают высокой пролиферативной активностью и способны дифференцироваться *in vitro* в клетки, происходящие из всех трех зародышевых листков, включая остеобласты, нервные клетки и гепатоциты [12].

Экспериментальные данные показывают, что при восстановлении костных дефектов с использованием мезенхимальных стволовых клеток дентального сосочка в сочетании с обогащенной тромбоцитарной плазмой уже на 4-й неделе наблюдается активная костная регенерация с формированием остеоцитов. К 8-й неделе развивается зрелая губчатая костная ткань, содержащая многочисленные полости костного мозга. Несмотря на высокую регенераторную способность этих клеток, длительный процесс их дифференцировки, продолжительный адаптационный период, необходимый для синтеза матрикса, коллагена и характерных протеогликанов, способствуют поиску и разработке новых альтернативных методов тканевой инженерии [14].

Удаление зубов является одной из наиболее распространённых хирургических процедур в полости рта. Если лунка после экстракции остается неповрежденной, её заживление проходит без осложнений в течение 1–2 месяцев. В этот период наблюдается некоторое уменьшение высоты и ширины альвеолярного отростка, что впоследствии может создать сложности при проведении имплантации и протезирования.

В связи с этим в исследовании Abhinav Jain и соавт. [15] было изучено влияние мезенхимальных стволовых клеток, культивируемых на

коллагеновой мембране, на процесс заживления лунки после атравматичного удаления зуба. Результаты показали, что при остеогенной дифференцировке МСК формируют костный матрикс, способствующий сохранению ширины лунки и созданию благоприятных условий для последующей имплантации [12].

МСК присутствуют в достаточном количестве в костных тканях, но поврежденная кость может не срастаться самопроизвольно. Следовательно, работающая система трансплантации МСК должна иметь носитель с остеокондуктивным потенциалом и индуктивной микросредой для поддержания естественного процесса регенерации кости [15]. МСК присутствуют в достаточном количестве в костных тканях, но поврежденная кость может не срастаться самопроизвольно. Следовательно, работающая система трансплантации МСК должна иметь носитель с остеокондуктивным потенциалом и индуктивной микросредой для поддержания естественного процесса регенерации кости [15].

Решением в этом случае является использование клеток, размещённых на носителях, изготовленных из природных полимеров (скаффолды). Скаффолды это трёхмерные пористые и волокнистые матрицы, основная функция которых заключается в создании механического каркаса для клеток, а также в обеспечении оптимальных условий для их метаболизма и дифференцировки [12].

Представителями данных материалов являются коллаген, фибронектин, хитозан. Преимуществами коллагена являются биосовместимость, высокая способность к адгезии, рыхлая структура, что позволяет использовать его в сочетании с различными материалами. Однако коллаген также является быстро разлагаемым материалом и не обладает достаточными механическими свойствами для выполнения функции каркаса. Фибронектин выполняет интегрирующую функцию в организации межклеточного вещества и характеризуется отсутствием

токсичности и воспалительных реакций. Однако в стоматологической практике описаны аллергические реакции при применении фибронектина. Хитозан способен взаимодействовать с различными биоактивными материалами, обладает высокой биосовместимостью, антимикробными свойствами и иммунотолерантностью. Однако его основным недостатком является низкая механическая прочность [12].

Выводы: несмотря на активное развитие медицины, клиническая потребность в эффективной регенерации костей по-прежнему остается на высоком уровне. Использование мезенхимальных стволовых клеток дает хорошие результаты в восстановлении дефектов костной ткани и является перспективным направлением. Это очень важно, ведь теперь стоматологи хирурги имеют больше возможностей лечения атрофии костной ткани челюсти различной этиологии. Жировая ткань и челюстно-лицевая область являются перспективным источником стволовых клеток. Для продуктивного применения мезенхимальных стволовых клеток в восстановлении костных дефектов необходимо дальнейшее изучение механизмов действия, а также оценка эффективности и безопасности данных регенеративных методик в доклинических и клинических исследованиях.

Список литературы:

1. Inanc B., Elcin A.E., Unsal E., Balos K., Parlar A., Elcin Y.M. Differentiation of human embryonic stem cells on periodontal ligament fibroblasts in vitro. *Artificial Organs* 2007;32: 2: 100—109.
2. Runyan CM, Taylor JA. Clinical applications of stem cells in craniofacial surgery // *Facial Plastic Surgery*. - 2010. - №26(5). - P. 385-395.
3. Gao C, Peng S, Feng P, Shuai C. Bone biomaterials and interactions with stem cells. *Bone Res.* 2017;5:17059. doi: 10.1038/boneres.2017.59

4. Zheng CX, Sui BD, Hu CH, et al. Reconstruction of structure and function in tissue engineering of solid organs: Toward simulation of natural development based on decellularization. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018;12(6):1432-1447. doi: 10.1002/term.2676
5. Зинченко Е.В. Изменение минерального состава костей скелета при нанесении дефекта большеберцовых костей и внутривенном введении мезенхимальных стволовых клеток на 10-е сутки формирования костного регенерата. *Актуальные вопросы анатомии: Материалы международной научно-практической конференции*. Витебск: ВГМУ. 2020. С. 127-129.
6. Greben A.I., Eremin P.S., Kostromina E.Yu., Markov P.A., Gilmutdinova I.R. Mesenchymal stem cells and exosomes in bone defects treatment. *Genij Ortopedii*. 2024;30(1):124-133. //doi.org/10.18019/1028-4427-2024-30-1-124-133.
7. Zografou A, Tsigris C, Papadopoulos O, Kavantzias N, Patsouris E, Dontal, Perrea D. Improvement of skin-graft survival after autologous transplantation of adipose-derived stem cells in rats // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. - 2011.- № 64 (12). - P. 1647-1656.
8. Masuya, M., Drake C.J., Fleming P.A., Reilly C.M., Zeng H., Hill W.D., Martin Studdard A., Hess D.C., Ogawa M. Hematopoietic origin of glomerular mesangial cells, *Blood*. 2003:2215– 2218
9. Bosch P., Pratt S.L., Stice S.L. Isolation, characterization, gene modification and nuclear reprogramming of porcine mesenchymal stem cells. *Biol Reprod* 2006; 74: 46—57
10. Egusa H, Sonoyama W, Nishimura M, Atsuta I, Akiyama K. Stem cells in dentistry- Part I: stem cell sources // *Journal of Prosthodontics Research*. - 2012. - №56(3). - P. 151-165.

11. Pieri F, Lucarelli E, Corinaldesi G et al. Effect of mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma on the healing of standardized bone defects in the alveolar ridge: a comparative histomorphometric study in minipigs. J. Oral Maxillofac. Surg. 2009; 67(2): 265-272
12. Мамонтов С. А., Мершин А. А. ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В РЕГЕНЕРАТИВНОЙ СТОМАТОЛОГИИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР) // Состав редакционной коллегии и организационного комитета. – 2024
13. Pieri F, Lucarelli E, Corinaldesi G, Aldini NN, Fini M, Parrilli A, Dozza B, Donati D, Marchetti C. Dose-dependent effect of adipose-derived adult stem cells on vertical bone regeneration in rabbit calvarium // Biomaterials Journal. - 2010. №31(13). - P. 3527-3535
14. Zajdman AM, Sadovoy MA, Korel' AV I dr. Sposob vosstanovleniya defekta kostnoy tkani. Patent RU № 2580754 10.04.2016 Byul. № 10 A61B 17/58 po zayavke № 2015106506 ot 25.02.2015. In Russian
15. Jain A, Singh M, Ganapathy KP, Ramola V, Passi D, Jain K. Evaluation of two socket healing procedures with and without mesenchymal stem cells: A comparative study // National Journal Maxillofacial Surgery. - 2016. - №7(2). P. 159-165.