

616.311/318-089+611.018.4

## СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ В СТОМАТОЛОГИИ - СОВРЕМЕННЫЕ

### ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ.

<sup>1</sup>НОСКОВА Я.И, ШЕЛЕПА Е.Д.

Медицинская академия им.С.И. Георгиевского - структурное подразделение ФГАОУ ВО «Крымский Федеральный Университет им. В.И. Вернадского», г.Симферополь, <sup>1</sup>e-mail: noskova.yara@gmail.com

В мире медицины врачами-исследователями сделано множество открытий в области восстановительной клеточной терапии. Эксперименты с использованием клеточных технологий активно ведутся во многих ведущих медицинских учреждениях, врачи беспрестанно работают в области регенеративной медицины, побеждая болезни, восстанавливая целостность органов и тканей пациентов. Новые открытия, последние научные конференции доказывают : ученые , работающие в области клеточной восстановительной медицины предпринимают шаги, которые в конечном итоге приведут к цели – методами регенеративной медицины будут лечить.

Одним из самых актуальных технологий является применение стволовых клеток, их культивирование ,создание трехмерных тканей и органов .

В данной работе особое значение уделяется стволовым клеткам в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. По последним научным данным , уникальным источником стволовых мультипотентных клеток является пульпа молочных и постоянных зубов - DPSC (dental pulp stem cells). Это демонстрирует большие возможности в лечении заболеваний, которые трудно исправить консервативным хирургическим путем, устранении дефектов зуба, структуры лица, и даже нервной ткани. Учеными найдены также и незубные интраоральные источники, такие как слизистая оболочка щек, десен и надкостница. Это несомненно расширяет границы терапевтических возможностей для регенеративной медицины, ведь DPSC по своим характеристикам имеют ряд преимуществ : легкодоступность, мультипотентность(дифференцировка в адипогенном, остеогенном, нейрогенном направлениях),высокая пролиферирующая способность(особенно в области корня 3 –го моляра), сохранение своих свойств (даже у людей с пульпитом), отсутствие этических противоречий по сравнению с эмбриональными стволовыми клетками, более мощная нейрогенетика в зубных стволовых клетках ; процедура их выделения гораздо более выгодна экономически и малоинвазивна для пациента.

Наличие мультипотентных стволовых клеток в пульпе зуба говорит о широкой возможности их применения : для восстановления зубных тканей и формирования зубного зачатка, для восстановления костной, мышечной ткани лица, коррекции лицевого отдела черепа. Стоит отметить, что DPSC находят применение и для лечения лейкозов,заболеваний крови и иммунной системы, для восстановления гемопоэза после химиотерапии. Учеными установлено, что DPSC в будущем помогут и в лечении заболеваний, таких как травмы сетчатки глаза, глазного нерва ,глаукомы.

Таким образом, будущее медицины – это клеточная восстановительная медицина, и именно об этом - наша статья.

Ключевые слова: стволовые клетки, челюстно-лицевая хирургия.

## STEM CELLS IN DENTISTRY – MODERN IDEAS AND PERSPECTIVES OF DEVELOPMENT.

<sup>1</sup>NOSKOVA Y.I, SHELEPA E.D.

Medical Academy n.a S.I.Georgievsky - structure department of FGAOU VPO "The Crimean Federal University n.a V. I. Vernadsky", Simferopol, <sup>1</sup>e-mail: noskova.yara@gmail.com

Doctors-researchers have made many discoveries in the field of regenerative cell therapy in the medicine world. Experiments using cell technologies are doing actively in many leading medical institutions, doctors are constantly working in the field of regenerative medicine, defeating diseases, restoring the integrity of patient's organs and tissues. New discoveries, recent scientific conference prove that scientists working in the field of cellular regenerative medicine are taking steps that will ultimately lead to the goal – the methods of regenerative medicine will be used for treating.

One of the most important technology is the use of stem cells, their cultivation, the creation of three-dimensional tissues and organs.

In this work, special importance is paid to stem cells in dentistry and maxillofacial surgery. According to the latest scientific data, a unique source of stem cells is a multipotent pulp deciduous and permanent teeth - DPSC (dental pulp stem cells). This demonstrates the great potential in the treatment of diseases which are difficult to

repair conservative surgical way, elimination of tooth defects, facial structure, and even the nervous tissue. The scientists also found and intraoral sources such as the mucous membrane of the cheeks, gums and the periosteum. It certainly expands the boundaries of the therapeutic possibilities for regenerative medicine because DPSC by its characteristics have a number of advantages: easy availability, multipotent (differentiation into adipogenic, osteogenic, neurogenic directions), high proliferative capacity (especially in the area of the 3 rd root molar), the preservation of its properties (even in people with pulpitis), no ethical controversy compared to embryonic stem cells, more powerful Neurogenetics in dental stem cells; proceedings for a much more favorable cost and minimally invasive to the patient.

The presence of multipotent stem cells in dental pulp suggests the general possibility of their use: for restoration of dental tissues and the formation of tooth germ, to restore bone, muscle tissues of the face, correcting the facial region of the skull. It should be noted that DPSC find use for the treatment of leukemia, blood diseases and immune system, for recovery of hematopoiesis following chemotherapy. Scientists have found that the DPSC in the future and will help in the treatment of diseases such as retinal eye injury, optic nerve, glaucoma.

Therefore, future of the medicine - is the cellular regenerative medicine, and our article is about it.

Keywords: stem cells, maxillofacial surgery.

## **Введение**

В настоящее время врачами побеждены многие болезни, и если раньше они были приговором, то сейчас существуют методы избавления от них. Но от этого в наш бурный 21 век не уменьшились случаи травм, ожогов, разрушения тканей и органов. В связи с этим невероятно быстрыми темпами развиваются клеточная и тканевая инженерия, а вместе с ними и регенеративная медицина.

## **Цель исследования**

Ознакомиться с перспективами применения стволовых клеток в стоматологии и всей регенеративной медицине в целом.

## **Материалы и методы**

Современная научная литература, работа с ней, анализ последних научных исследований мира в области регенеративной медицины.

## **Результаты исследования и их обсуждения**

Успехи и достижения клеточной восстановительной медицины показывают огромный потенциал регенеративной терапии, и хотя многие исследования и эксперименты пока не подтверждены клинической практикой, они открывают неограниченные возможности нашего организма и перспективы его лечения.

Регенеративная медицина сложна и многообразна, она дает множество возможностей, позволяющих восстанавливать нарушенные функции органов или целого организма, стимулируя его на самообновление. Во всем мире ведутся исследования в этом направлении. Специалистом Медицинского центра Columbia University Medical Center Д.Мао и его сотрудниками произведен эксперимент, в ходе которого удалось восстановить суставные хрящи кролика. Имеются и другие примеры восстановления тканей на клеточном уровне.

В феврале 2018 года была проведена конференция «Трансляционные аспекты регенеративной медицины» в Первом Медицинском университете им.И.М.Сеченова с

участием российских и зарубежных медицинских специалистов, в том числе В.Миронова и Энтони Атала. На ней были обозначены основные направления и перспективы развития регенеративной медицины. С другой стороны, это современное направление в медицине ставит перед врачами немало проблем, среди которых, как было отмечено на конференции, наиболее актуальной является проблема отторжения подсаженных органов и их гармоничное взаимодействие с организмом пациента. Но наука не стоит на месте, проблемы решаются, и по словам Д.Бутнара: ученые, работающие в области клеточной восстановительной медицины «предпринимают шаги, которые в конечном итоге приведут к цели – методами регенеративной медицины будут лечить». Будущая медицина – это восстановление здоровья на клеточном уровне.

Одной из последних технологий восстановительной медицины является 3D-bioprinting, и совсем недавно ученые кафедры Крымской Медицинской академии им.С.И.Георгиевского выступили в Международном медицинском Форуме «Вузовская наука. Инновации» в Первом МГМУ им.Сеченова. Наши ученые В.В. Овчаренко, В.С. Пикалюк, И.Х. Абибуллаев представили проект «3D печать анатомически достоверных моделей органов для учебных, научных и практических целей».

Клеточными биотехнологиями заняты ученые во всем мире. В конце 20 века зафиксировано большое количество экспериментов в данной области, но ещё больше открытий сделано в настоящее время – время, когда для восстановления структурной целостности и функций поврежденных органов и тканей используется культивирование стволовых клеток, синтез биополимеров и трехмерных скаффолдов, стимулирующих внутренние восстановительные процессы.

Длительные работы ученых привели к настоящему прорыву в медицине: тяжелые травмы, не поддающиеся традиционным методам лечения, дефекты, которые раньше отнимали у человека здоровье и жизнь, сейчас вполне исправимы. Врачи благодаря достижениям в области регенеративной медицины могут вернуть человеку его красоту, а значит свободу и счастье.

Мне бы хотелось подробнее остановиться на вопросах регенеративной медицины в области челюстно-лицевой хирургии и стоматологии.

Ушная раковина – важная отличительная черта человеческого тела, ее деформация оказывает глубокое воздействие на физическое и психическое состояние пациента. Ученые Гуандун Чжоу и Хайюэ Цзяниз из Китая (National Tissue Engineering Center of China, Shanghai) сделали настоящее открытие: они восстановили ушную раковину детей,

родившихся с пороком ее развития(микротией), вырастив хрящ ушной раковины из собственных хондроцитов пациентов[5]. В этом исследовании компьютерная томография и 3D-печать были использованы для прямого изготовления биосовместимого скаффолда, который повторял точную аурикулярную структуру симметричного здорового уха пациента и обладал хорошими механическими свойствами. После выделения аутологичных хондроцитов из хряща патологического уха, их высевали на скаффолд, *in vitro* культивировали в течение 3 месяцев, создавали хрящевые структуры конкретного пациента, а затем имплантировали реконструированную ушную раковину пациенту. Так китайские врачи вылечили 5 детей, страдавших микротией. Эта операция – настоящий прорыв, ведь хрящевая ткань отлично прижилась. Успешное восстановление человеческой ушной раковины с использованием тканевого инженерного метода демонстрирует перспективы регенеративной медицины.

В современной регенеративной медицине самым актуальным является использование стволовых клеток. Первый ученый, открывший научному миру «стволовые клетки» был А.А.Максимов, назвав их так потому, что они находятся в «стволе» кроветворного органа (1908). Именно он предположил дифференциацию клеток-родоначальниц в различные типы клеток крови в ответ на внешние сигналы. Благодаря отечественному ученому в 20 веке начались бурные исследования, и уже в 1970 году А.Я.Фриденштейном и его сотрудниками точно установлено: те «бессмертные» клетки, которые, способны дифференцироваться в костную ткань, содержатся в строме гематогенной ткани (костномозговое происхождение). [3;4]

Последние исследования ученых всего мира доказывают мультипотентность МСК (мезенхимальных стволовых клеток), и ,таким образом, они могут быть использованы в восстановительной медицине самых разных областей, в том числе челюстно-лицевой хирургии и стоматологии.

ММСК(мультипотентные МСК) наряду с ЭСК (эмбриональными стволовыми клетками) имеют высокий уровень пролиферации, дифференцировки ( в разные клеточные линии – остеобласты, хондроциты, адипоциты..), но главные преимущества ММСК :

- их использование не вызывает этических противоречий по сравнению с ЭСК[1] ;

- ММСК могут быть получены из собственных клеток пациента;

- также ММСК секретируют множество биологически-активных веществ, которые способствуют заселению места дефекта ткани аутологичными стволовыми клетками, таким образом усиливая тканевую регенерацию;

-ученые культивируют ММСК in vitro в виде трехмерных структур на биосовместимых с организмом скаффолдах. Это позволяет производить индивидуальные имплантаты, которые с большей точностью устраняют дефекты КТ, максимально подходя по структурным, биомеханическим и иммунологическим особенностям пациента, что очень важно в практике челюстно-лицевого хирурга, которому каждый день необходимо возвращать пациентам их уникальные природные черты лица. Так недавно учеными была выращена 3-х мерная костная ткань:

«В лаборатории мы как бы объясняем им (СК), что надо делать, а организм – как биореактор, делает все остальное», - вот так легко выразился профессор клеточной инженерии М. Далби из University of Glasgow о своей далеко не простой работе- “Stimulation of 3D osteogenesis by MSC using a nanovibration bioreactor». Шотландскими учеными выращена in vitro костная ткань с помощью биосовместимого скаффолда (коллагеновый гель) и гравитационных волн (колебания наноразмерных амплитуд дифференцировали МСК в минерализованную 3х мерную ткань).[7]

Но в регенеративной медицине до сих пор остается открытым вопрос, какие стволовые клетки все-таки использовать? По данным литературы [4], ответ может быть такой:

- аутологичные – при плановых, пластических операциях (если пациент не имеет каких-либо хронических, онкологических заболеваний);

- аллогенные - от тщательно подобранных иммунологичных доноров - при травмах КМ (костного мозга);

- дермальные эквиваленты с аллогенными фибробластами – в стоматологии;

В челюстно-лицевой хирургии и стоматологии МСК имеют огромный потенциал в устранении дефектов лица, в восстановлении прежней структуры тканей зуба. Источниками «бессмертных» клеток являются: КМ, жировая ткань, амниотическая жидкость, кровь из сосудов пупочного канатика [8].

Последние исследования ученых доказали, что мультипотентные СК находятся в пульпе молочных и постоянных зубов [4;8], а также имеют незубные интраоральные источники, такие как слизистая оболочка щек, десен и надкостница. Это несомненно расширяет границы терапевтических возможностей для регенеративной медицины, ведь DPSC (dental pulp stem cells) по своим характеристикам не уступают МСК и ЭСК, а, наоборот, имеют ряд преимуществ: легкодоступность, мультипотентность (дифференцировка в адипогенном, остеогенном, нейрогенном направлениях), способность к экспрессии мРНК генов факторов

транскрипции, пролиферации (особенно в области корня 3 –го моляра), способность к сохранению своих свойств (даже у людей с пульпитом)[3], отсутствие этических противоречий(как с ЭСК), более мощная нейрогенетика в зубных СК (вероятно, благодаря происхождению из нервного гребня); процедура их выделения гораздо более выгодна экономически и малоинвазивна для пациента.

Зоны локализации DPSC:

-недифференцированные мезенхимные клетки (преодонтобласты)- субодонтобластический слой пульпы;

-популяция периваскулярно расположенных клеток (перициты, глиоциты);

-центральная зона пульпы;

Зуб наиболее часто подвергается сильным внешним и внутренним воздействиям, и все чаще у людей в связи с самыми разными причинами (современным образом жизни, генетикой, некачественной пищей, неблагоприятной экологией) ткань зуба быстро разрушается, но все же она способна и к регенерации. Наличие пульпарных стволовых клеток имеет большое значение в создании третичного дентина в ответ на внешние раздражители и жизнеобеспечения пульпы. При тяжелой травме зуба (например, глубоком кариесе) могут разрушиться дентинобласты, но DPSC , пролиферируя и дифференцируясь в них, приводят к синтезу третичного дентина и обеспечивают защиту пульпы.

В ходе многочисленных исследований учеными найдены 8 уникальных популяций стволовых клеток зуба(рис.1)[4;8] :

1)Постнатальные СК пульпы (DPSCs)- развиваются в дентиноподобную структуру,высланную клетками (подобными одонтобластам человека), а также в адипоциты, хондробласты, миоциты, неврогенные клетки;

2)стволовые клетки молочных зубов(SHED);

3)СК периодонтальной связки(PDLSCs) могут дифференцироваться в цементобласты, адипоциты,фибробласты соединительной ткани, которая богата коллагеном I типа *in vitro* и *in vivo*;

4)клетки-предшественники зубных альвеол (DFPCs), дифференцирующиеся в компоненты периодонта, цемента,надкостницу альвеолярной кости;

5)MSCs-предшественники альвеолярной кости(ABMSCs);

6) СК апикального сосочка(SCAP,) дифференцирующиеся в одонтобласты и адипоциты, (при совместной трансплантации с PDLSCs в зубные альвеолы животных формировались

дентин и периодонтальная связка). Таким образом, SCAP можно использовать для создания биологического корня зуба, вместо металлических имплантантов;

7) клетки-предшественники зубного зачатка (TGPCs);

8) клетки-предшественники десны (GMSCs) могут трансформироваться в адипоциты, нервные клетки, остеобласты, хондроциты, миоциты, кардиомиоциты, меланоциты и гепатоцитоподобные клетки *in vitro* [8].

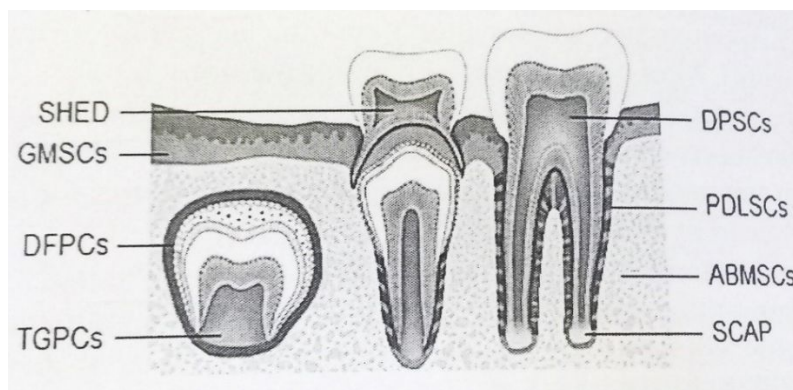


Рис.1 Популяции СК зуба (составлено авторами источника [4])

Несмотря на большие клинические достижения, перед врачами остаются открытыми вопросы: как контролировать рост, необходимую правильную дифференцировку СК, как достичь нужной формы эмали, зуба в целом? Во всем мире ведутся многочисленные исследования в этой области. Например, итальянским ученым из University of Udine удалось получить зубной зачаток *in vitro* из популяции мезенхимальных стволовых клеток без скаффолда. [4]

Таким образом, современные технологии тканевой инженерии (трехмерные скаффолды для насаждения СК, биопринтинг, мультипотентные СК) имеют огромное значение и потенциал для развития стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. МСК зуба и периодонтальных связок могут быть использованы для восстановления зубных тканей и формирования зубного зачатка, для восстановления костной, мышечной ткани лица, коррекции лицевого отдела черепа. Стоит отметить, что DPSC находят применение и для лечения лейкозов, заболеваний крови и иммунной системы, для восстановления гемопоэза после химиотерапии.

Также учеными из University Birmingham установлено, что пульпарные стволовые клетки в будущем помогут и в лечении заболеваний, таких как травмы сетчатки глаза, глазного нерва, глаукомы (как уточняют сами ученые, это связано с происхождением DPSC из нервного гребня, экспрессией нейрональных маркеров и трофических факторов NTF,

обеспечивающих регенерацию аксонов ,восстановление их функционирования, консервацию)[6].

## **Выводы**

Будущее медицины – это клеточная восстановительная медицина. И мы видим уже сейчас, какое огромное количество экспериментов проведено по всему миру! Это очень важно, ведь теперь стоматологи и челюстно-лицевые хирурги имеют больше возможностей вылечить человека от микротии, врожденного порока развития десны, губы, разрушения костной ткани челюсти различной этиологии - одним словом, от любого порока развития или травмы лица.. Ведь что главное для челюстно-лицевого хирурга,стоматолога да и для любого врача? Благодарная улыбка его пациента. С помощью инноваций в регенеративной медицине достичь этого намного проще – подарить наконец человеку долгожданную свободу, красоту и счастье !

## **Список литературы :**

- 1-Мясников А.Л. О самом главном с доктором Мясниковым .-М.:Эксмо,2015 -225с.
- 2- Пинаев Г.П., Блинова М.И, Николаенко Н.С. Клеточная биотехнология: учебное пособие. – СПб.: Изд-во Политехн. ун-та, 2011. – С. 202-206.
- 3-Семенов М.Г., Степанова Ю.В. Перспективы применения стволовых клеток в реконструктивно-восстановительной хирургии челюстно-лицевой области // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2016. – Том 4, выпуск. – С. 85-89.
- 4-Шаповалова Е.Ю., Харченко С.В., Купша Е.И., Барановский Ю.Г. Актуальные вопросы гистологии. Регенеративные возможности тканей и органов : учебное пособие. – Симферополь, 2017. – С. 129.
- 5- Guangdong Zhou, Haiyue Jiang, Zongqi Yin. In Vitro Regeneration of Patient-specific Ear-shaped Cartilage and Its First Clinical Application for Auricular Reconstruction. // Journal EBioMedicine. – 2018 February. Volume 28. – P. 287-288.
- 6- Ben Mead, Ann Logan, Martin Berry, Wendy Leadbeater, Ben Scheven. Dental pulp stem cells: a novel cell therapy for retinal and central nervous system repair.// Journal Stem Cells. – 7 Jun 2016. – P. 133-141.



7- Penelope M. Tsimbouri, Peter G. Childs, Gabriel D. Pemberton. Stimulation of 3D osteogenesis by MSC using a nanovibration bioreactor. // Journal Nature Biomedical Engineering. – 2017. Volume 1. – P. 758–770.

8- Huang G.T., Gronthos S., Shi S. Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: their biology and role in regenerative medicine.// Journal Dent Res. – 2009. Volum 88. – P.792-806