

## **ОДОНТОГЕННИ СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇХ ВИКОРИСТОВУВАННЯ В ПРАКТИЦІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

**О.І. Годованець, Т.С. Кіцак, К.Л. Гальчук, О.Е. Саука**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Ключові слова:**

регенеративна медицина, одонтогенні стовбурові клітини, стовбурові клітини пульпи зуба.

Буковинський медичний вісник. 2021. Т. 25, № 4 (100). С. 117-122.

**DOI:** 10.24061/2413-0737.XXV.4.100.2021.20

**E-mail:** godovanec.oksana@bsmu.edu.ua

**Резюме. Мета** – провести аналіз останніх даних літератури щодо можливостей використання стовбурових клітин одонтогенного походження у практиці регенеративної медицини.

**Матеріал і методи.** У роботі застосовано бібліосемантичний метод та проведено структурно-логічний аналіз одержаних даних. Для пошуку сучасної наукової літератури використані електронні бази даних PubMed, MEDLINE, Scopus, Web of Science та EMBASE за ключовими словами «regenerative medicine», «regenerative dentistry», «dental mesenchymal stem cells», «stem cell therapy», «dental pulp stem cells».

**Результати.** Стовбурові клітини, одержані з щелепно-лицевої ділянки, різняться за походженням, диференційною активністю та джерелом їх отримання. Ці популяції клітин володіють вагомим потенціалом до диференціації клітинних ліній. При одержанні нових чистих культур вдається встановити їх походження шляхом ідентифікації експресії маркерів стовбурових клітин. Наукові праці в галузі регенеративної медицини показали, що використання стовбурових клітин у терапевтичних цілях дає позитивний лікувальний ефект при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, м'язово-опорного апарату, а також стоматологічних захворювань різної етіології. Разом з цим залишається актуальним подальше вивчення можливостей використання цих клітин на етапах клінічних досліджень.

**Висновки.** На основі проведеного аналізу літератури можна зробити висновок про значний інтерес наукової та практичної медицини до стовбурових клітин одонтогенного походження, котрі мають перспективи використання як в стоматології, так і в інших галузях медицини.

## **ОДОНТОГЕННЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**Е.М. Радченко, О.И. Комарица, Л.Н. Стрильчук, Е.А. Зимба**

**Ключевые слова:**

регенеративная медицина, одонтогенные стволовые клетки, стволовые клетки пульпы зуба.

Буковинский медицинский вестник. 2021. Т. 25, № 4 (100). С. 117-122.

**Резюме. Цель** – провести анализ последних данных литературы о возможностях использования стволовых клеток одонтогенного происхождения в практике регенеративной медицины.

**Материал и методы.** В ходе исследования был применен библиосемантический метод и проведен структурно-логический анализ полученных данных. Для поиска современной научной литературы были использованы электронные базы данных PubMed, MEDLINE, Scopus, Web of Science и EMBASE за ключевыми словами «regenerative medicine», «regenerative dentistry», «dental mesenchymal stem cells», «stem cell therapy», «dental pulp stem cells».

**Результаты.** Стволовые клетки, отобранные из челюстно-лицевой области, различаются за происхождением, дифференциальной активностью, а также источниками их получения. Эти популяции клеток обладают весомым потенциалом к дифференциации клеточных линий. При получении новых чистых культур удается установить их происхождение путем идентификации экспрессии маркеров стволовых клеток. Научные исследования в области регенеративной медицины показали, что использование стволовых клеток в терапевтических целях дает положительный лечебный эффект при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, мышечно-опорного аппарата и стоматологических заболеваний различной этиологии. При этом остается актуальным дальнейшее изучение

возможностей использования этих клеток на этапах клинических исследований.

**Выводы.** На основе проведенного анализа литературы можно сделать выводы о значительном интересе научной и практической медицины к стволовым клеткам одонтогенного происхождения, которые имеют перспективы использования как в стоматологии, так и в других отраслях медицины.

## ODONTOGENIC STEM CELLS AND THEIR PROSPECTS IN PRACTICAL USE (LITERATURE REVIEW)

O.I. Godovanets, T.S. Kitsak, K.L. Halchuk, E.O. Sauka

**Key words:** regenerative medicine, dental mesenchymal stem cells, dental pulp stem cells.

Bukovinian Medical Herald. 2021. V. 25, № 4 (100). P. 117-122.

**Resume. Objective.** To analyze the latest literature data on the possibilities of using stem cells of odontogenic origin in the practice of regenerative medicine.

**Material and methods.** The bibliosemantic method was applied, and the structural-logical analysis of the received data was carried out. Electronic databases such as PubMed, MEDLINE, Scopus, Web of Science and EMBASE were used for modern scientific literature searching by keywords «regenerative medicine», «regenerative dentistry», «dental mesenchymal stem cells», «stem cell therapy», «dental pulp stem cells».

**Results.** Stem cells derived from the maxillofacial area differ in origin, differential activity and obtaining source. These cell populations have significant potential for cell line differentiation. It is possible to establish their origin by identifying the expression of stem cell markers during the process of receiving a new pure culture. Scientific research in the field of regenerative medicine has shown that the use of stem cells for therapeutic purposes has a positive therapeutic effect on the illnesses of the gastrointestinal tract, musculoskeletal system, and dental diseases of various etiologies. However, further studies of the possibilities to use these cells during the stages of clinical trials remain relevant.

**Conclusions.** To sum up, based on the literature's analysis, there is a significant interest in scientific and practical medicine for stem cells of odontogenic origin because there are perspectives for their use both in dentistry and in other branches of medicine.

**Вступ.** Регенеративна медицина набуває значної популярності у сфері дослідження можливостей лікування хвороб тяжкого перебігу шляхом заміщення ушкоджених структур за допомогою клітинної терапії або тканинної інженерії з використанням аутогенних стовбурових клітин [1].

Завдяки дослідженням останнього десятиліття науковцям вдалося винайти нові джерела стовбурових клітин у дорослому організмі, удосконалити перспективні методи лікування захворювань різної етіології, регенерувати та замінити тканини багатьох органів і, навіть, виправити деякі природжені вади [2]. Привернули увагу до себе також дослідження регенеративної стоматології, в основі якої лежить синергічне використання біоміметичних середовищ, факторів росту та клітин одонтогенного походження у межах стоматологічних маніпуляцій [3]. «Біологічна альтернатива» заміщення та регенерації органів ротової порожнини та тканин зубів, що наразі відновлюються стоматологічними матеріалами або заміщуються протезними конструкціями, є основним завданням регенеративної стоматології. Систематизація теоретичних знань та клінічних досліджень напрямку регенеративної стоматології є

підґрунтям для подальшого вибору та розробки найоптимальніших методів регенерації та їх успішного застосування у практичній медицині.

**Мета** – провести аналіз останніх даних літератури щодо можливостей використання стовбурових клітин одонтогенного походження у практиці регенеративної медицини.

**Матеріал і методи.** У роботі застосовано бібліосемантичний метод та проведено структурно-логічний аналіз одержаних даних. Для пошуку сучасної наукової літератури використані електронні бази даних PubMed, MEDLINE, Scopus, Web of Science та EMBASE за ключовими словами «regenerative medicine», «regenerative dentistry», «dental mesenchymal stem cells», «stem cell therapy», «dental pulp stem cells».

**Результати дослідження та їх обговорення.** Стовбурові клітини характеризуються двома важливими ознаками, які забезпечують реалізацію процесів регенерації: 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 органа [4]. Ці клітини можуть піддаватися поділу в необмеженій кількості [5]. У разі отримання біологічного сигналу, стовбурові клітини набувають ознак більш вираженої диференціації, що визначає їхню наступну спеціалізацію [6]. Першочергова роль стовбурових клітин полягає в підтримці та репарації тканини, в якій вони виявляються [7].

Існують ембріональні стовбурові клітини – плюрипотентні, отримані з клітинної маси ембріона, та постнатальні – стовбурові клітини дорослого організму, які наявні в тканинах у невеликій кількості. Також науковцям вдалося штучно синтезувати індуковані плюрипотентні стовбурові клітини за допомогою генетичних маніпуляцій над соматичними клітинами [8].

Стосовно стовбурових клітин одонтогенного походження, такі популяції можна виділити 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, 9, 10, 11, 12, 13, 14]. Довести належність клітин одонтогенного походження до стовбурових вдалося науковцям (Gronthos S. et al., Erices et al., Mitchell et al. 2003) під час проведення порівняльного дослідження м'яких тканин пульпи зуба з тканиною кісткового мозку. У результаті дослідження отримані культури клітин із подібною проліферативною здатністю, експресуючими факторами росту та компонентами мінералізованого матриксу. На основі отриманих результатів попередники одонтобластів порівнені до мезенхімальних недиференційованих клітин кісткового мозку [11].

Стовбурові клітини пульпи зуба (dental pulp stem cells, DPSCs) отримані під час ізоляції клітин ферментативним перетравленням тканини пульпи видалених третіх молярів. Після ізоляції вчені (Gronthos et al., 2000; Gronthos et al. 2002; Struys et al. 2010) провели посів у різних середовищах і одержали різні колонії клітин. У результаті дослідження був відзначений потенціал стовбурових клітин пульпи зуба до утворення клітин дентиногенного, остеогенного, адипогенного, нейрогенного, хондрогенного та міогенного походження. DPSCs мають потенціал до синтезу мінералізованої матриці, що дає підстави стверджувати про можливість використання цих клітин у майбутніх методах регенеративної стоматологічної практики [16, 17, 18].

Популяції стовбурових клітин можна знайти у тканині періодонтальної зв'язки зуба (periodontal ligament stem cells, PDLSCs). З метою оцінювання здатності стовбурових клітин періодонтальної зв'язки зуба до регенерації тканин та відновлення пародонта американські вчені Seo B.M., et al. (2004) провели пересадження людських PDLSCs мишам з ослабленим імунітетом. Успішна трансплантація цих клітин свідчить про те, що пародонт містить стовбурові клітини, які можуть генерувати цемент

коренів зуба та періодонтоподібну тканину *in vivo*. Тому трансплантація PDLSCs є новим потенційним терапевтичним підходом до реконструкції тканин, зруйнованих захворюваннями тканин пародонта [19, 20].

Стовбурові клітини з апікального сосочка (stem cells from the apical papilla, SCAP) недорозвинутого зуба були знайдені, ізолювані та описані командою науковця Sonojama W., et al. у 2006 році [21]. Вони провели успішну трансплантацію SCAP від людини до моделі міні-свині та індукували формування кореня. Зазначена популяція стовбурових клітин експресує високу активність антиапоптичного білка сурвівіну, який пов'язаний із тривалістю життя та проліферацією. Тому період виділення популяції SCAP з апікального сосочка обмежений [15].

Окрім вищевказаних джерел, стовбурові клітини простежуються й у тканині зубного фолікула (dental follicle progenitor cells, DFPCs). Німецькі вчені (Völlner F., et al., 2009) під час своїх досліджень у результаті механічної обробки та ферментації зубних фолікулів сформували одноклітинні суспензії та виділили недиференційовані стовбурові клітини і фібробласти. Отримані клітини сформували нові колонії впродовж шести пасажів та мали змогу диференціюватися у функціональні клітини тканин такі, як фібро-, остео-, цементобласти та нейрони, включно з гліальними клітинами [22].

Перспективним джерелом стовбурових клітин є також пульпа молочних зубів, виділена при зміні тимчасового прикусу на постійний (stem cells from human exfoliated deciduous teeth, SHED). Встановлено, що популяції цих клітин індукують формування кісток, генерують утворення дентину, а також здатні активувати експресію нейронних маркерів у тканині головного мозку мишей. Для виділення стовбурових клітин із коронкової пульпи молочних зубів було достатньо отримати одноклітинні суспензії і помістити їх у рідкому культуральному середовищі. Для наступної перевірки потенціалу SHED диференціюватися в одонтобласти одержані клітини пересажували мишам з ослабленим імунітетом. Регенований дентин був імунореактивним до дентин-сіалофосфопротеїнових антитіл, що підтверджує здатність клітин пульпи молочних зубів диференціюватися в одонтобласти *in vivo* [23].

Ще одну популяцію стовбурових клітин виявлено в мезенхімі зачатків третіх молярів. Ці клітини ще називають прогеніторні клітини зубних зачатків (tooth germ progenitor cells, TGPCs) [24]. TGPCs подібні за диференційною активністю до інших популяцій DPSCs. У наукових дослідженнях Yalvac M.E., et al. (2011) провели імплантацію гідроксіапатиту в комбінації з TGPCs, внаслідок чого вдалося отримати нову кісткову тканину із наявністю остеочитів та активних остеобластів. Також доведена здатність TGPCs диференціюватися *in vitro* в клітини з морфологічними, фенотиповими та функціональними характеристиками гепатоцитів

## Наукові огляди

[25].

Стовбурові клітини також отримані з тканин ясен ротової порожнини (gingival mesenchymal stem cells, GMSCs), які, з практичної точки зору, доступні для виділення з мінімальним дискомфортом [26]. GMSCs є клоногенними, здатними до самовідновлення, демонструють мультипотентну здатність до диференціації, а також володіють імунomodуючими властивостями [27, 28]. Цікаво те, що GMSCs характеризуються високою активністю теломери і не є пухлиногенними [28]. У дослідженнях також продемонстровано, що GMSCs володіють остеогенним потенціалом до диференціації *in vivo* після інкубації в остеоіндукуючому середовищі *in vitro* [29].

Успішне виділення та культивування мезенхімальних стовбурових клітин альвеолярного гребеня (alveolar bone mesenchymal stem cells, ABMSCs) проведено командою науковця Matsubara. Одержані ізольовані популяції клітин альвеолярного походження характеризувалися веретеноподібною морфологією, пластичною адгезією та здатністю до формування колоній. Подібно до інших популяцій стовбурових клітин, популяція ABMSCs виражає хондрогенний та адипогенний потенціали [30].

Різні тканинні компоненти щелепно-лицевої ділянки одонтогенетично розвиваються з мезенхіми, тому для ідентифікації стовбурових клітин цієї ділянки досліджують експресію маркерів, властивих клітинам мезенхімального походження. Yalvac M, et al. провели аналіз проточної цитометрії TGSCs та отримали позитивну експресію CD73, CD90, CD105 і CD166 та негативну CD34, CD45 і CD133, що вказує на мезенхімальне походження цих клітин [25]. Популяції клітин PDLSCs та SCAP характеризуються експресією гена STRO-1 та CD146 – ранні маркери стовбурових клітин [21]. Водночас SCAP не експресують CD14, CD18, CD34, CD45, CD117 та CD150, що свідчить про те, що вони не мають гемопоетичного походження [21]. Клітини популяції ABMSCs експресують поверхневі маркери стовбурових клітин CD73, CD90, CD105 і STRO-1 та є негативними при експресії гемопоетичних маркерів CD14, CD34 та CD45 [13].

Критерії хімічної стабільності, міцності, обов'язкової біосумісності, контрольованої деградації й адгезії та проліферації клітин беруться до уваги при виборі оптимального скафолду. До компонентів клітинних матриць належать природні полімери, наприклад, колаген чи синтетичні матеріали, полігліколева кислота та біоактивна кераміка, наприклад, гідроксіапатит [15, 31, 32]. Також була описана тривимірна клітинна конструкція без скафолдів, але із застосуванням термореактивного гідрогелю та з використанням DPSCs. Її життєздатність оцінювалась *in vitro* та *in vivo* під час регенерації зубної пульпи [33].

Білкові фактори росту впливають на реалізацію потенціалу клітин до реакцій проліферації та диференціації [34, 35]. Наприклад, кістковий

морфогенетичний білок-2 опосередковує одонтобластичну диференціацію стовбурових клітин пульпи зубів. А трансформуючий фактор росту  $\beta$  стимулює диференціацію одонтобластоподібних клітин та опосередковує мінералізацію DPSCs [34]. Дослідження Enezei NN, et al. у 2020 році показали, що епідермальний фактор росту впливає на активізацію проліферації та диференціації DPSCs [36]. Інсуліноподібний фактор росту опосередкованою дією на рецептори клітин модулює швидкість проліферації, диференціації та мінералізації DPSCs [37].

Zhang Q, et al. (2009) провели клітинну терапію із застосуванням GMSCs при експериментальному коліті, внаслідок чого пошкоджені тканини слизової оболонки шлунково-кишкового тракту були відновлені, а гістопатологічна картина запалення зазнала зворотних змін. Терапевтичний ефект GMSCs був опосередкований придушенням запальних інфільтратів, цитокінів та посиленою інфільтрацією регуляторних Т-клітин, експресією протизапального цитокіну IL-10.

Подібні дослідження були проведені командою науковців Nitahara-Kasahara, et al. (2021), але з використанням DPSCs у боротьбі з міодистрофією Дюшена. У мишей з експериментальною хворобою Дюшена клітини DPSCs показали протизапальну дію, яка підтверджувалась зменшенням нуклеїнової інфільтрації оброблених м'язових тканин стовбуровими клітинами пульпи зуба під час гістопатологічного аналізу [38].

Sang Yun Jeong, et al. провели дослідження щодо можливості синтезу *in vitro* дентинопульпоподібного органоїду з культури клітин DPSCs. Після культивування в середовищі одонтогенної диференціації. До новосинтезованої популяції клітин був доданий біоактивний матеріал Biodentine, який активував процеси синтезу колагену та експресії маркерів одонтобластів PHEX та DMP-1. Результати дослідження свідчать про те, що синтезований у 3-D середовищі дентинопульпоподібний органоїд здатний не тільки адаптувати стратегії тканинної інженерії, але й може бути застосований з метою медичного скринінгу регенерації зубів [39].

**Висновки.** Під час аналізу літератури встановлено щорічне зростання кількості публікацій з приводу дослідження мезенхімальних стовбурових клітин одонтогенного походження. Їх використання у регенеративній практиці як стоматологічного спрямування, так і загальнотерапевтичного, вказує на актуальність проведення таких досліджень надалі. Важливим також є завдання дослідити імунну реакцію мезенхімальних стовбурових клітин одонтогенного походження *in vivo*, оскільки ці клітини мають різне походження, різну проліферативну та диференційну активність.

Вивчення можливостей використання стовбурових клітин одонтогенного походження у практиці регенеративної терапії стає дедалі перспективнішим напрямком розвитку медицини,

оскільки знання та вміння щодо використання цих клітин дозволить винайти методи лікування захворювань різного генезу відповідно до сучасних принципів біосумісності та імунотолерантності.

### 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. *J Endod.* 2020;46(9):175-88. DOI: 10.1016/j.joen.2020.06.026.
2. Dzobo K, Thomford NE, Senthebane DA, Shipanga H, Rowe A, Dandara C, et al. Advances in Regenerative Medicine and Tissue Engineering: Innovation and Transformation of Medicine. *Stem Cells Int.* 2018;2018:2495848. DOI: 10.1155/2018/2495848.
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;15(14):1616-18.
4. Mozaffari MS, Emami G, Khodadadi H, Baban B. Stem cells and tooth regeneration: prospects for personalized dentistry. *EPMA J.* 2019;10(1):31-42. DOI: 10.1007/s13167-018-0156-4.
5. Slack JMW. Origin of stem cells in organogenesis. *Science.* 2008;322(5907):1498-501. DOI: 10.1126/science.1162782.
6. Weissman IL. Stem cells – scientific, medical, and political issues. *N Engl J Med.* 2002;346(20):1576-9. DOI: 10.1056/NEJMs020693.
7. Scadden DT. The stem-cell niche as an entity of action. *Nature.* 2006;441(7097):1075-9. DOI: 10.1038/nature04957.
8. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell.* 2007;131(5):861-72. DOI: 10.1016/j.cell.2007.11.019.
9. Su WT, Chen XW. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth differentiate into functional hepatocyte-like cells by herbal medicine. *Biomed Mater Eng.* 2014;24(6):2243-7. DOI: 10.3233/BME-141036.
10. Karbanová J, Soukup T, Suchanek J, Pytlík R, Corbeil D, Morky J. Characterization of dental pulp stem cells from impacted third molars cultured in low serum-containing medium. *Cells Tissues Organs.* 2011;193(6):344-65. DOI: 10.1159/000321160.
11. Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(25):13625-30. DOI: 10.1073/pnas.240309797.
12. Matsubara T, Suardita K, Ishii M, Sugiya M, Igarashi A, Oda R, 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;20(3):399-409. DOI: 10.1359/JBMR.041117.
13. Ruparel NB, Affonso de Almeida JF, Henry MA, Diogenes A. Characterization of a stem cell of apical papilla cell line: Effect of passage on cellular phenotype. *J Endod.* 2013;39(3):357-63. DOI: 10.1016/j.joen.2012.10.027.
14. Hashemi-Beni B, Khoroushi M, Foroughi MR, Karbasi S, Khademi AA. Tissue engineering: Dentin-pulp complex regeneration approaches. *Tissue Cell.* 2017;49(5):552-64. DOI: 10.1016/j.tice.2017.07.002.
15. Kang J, Fan W, Deng Q, He H, Huang F. Stem Cells from the Apical Papilla: A Promising Source for Stem Cell-Based Therapy. *Biomed Res Int.* 2019;2019:1-8.
16. Hilken P, Gervois P, Fanton Y, Vanormelingen J, Martens W, Struys T, et al. Effect of isolation methodology on stem cell properties and multilineage differentiation potential of human dental pulp stem cells. *Cell Tissue Res.* 2013;353(1):65-78. DOI: 10.1007/s00441-013-1630-x.
17. Zhang W, Walboomers F, Shi S, Fan M, Jansen JA. Multilineage differentiation potential of stem cells derived from human dental pulp after cryopreservation. *Tissue Eng.* 2006;12(10):2813-23. DOI: 10.1089/ten.2006.12.2813.
18. Davies OG, Cooper PR, Shelton RM, Smith AJ, Scheven BA. 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.* 2015;33(4):371-82. DOI: 10.1007/s00774-014-0601-y.
19. Gay IC, Chen S, MacDougall M. Isolation and characterization of multipotent human periodontal ligament stem cells. *Orthod Craniofac Res.* 2007;10(3):149-60. DOI: 10.1111/j.1601-6343.2007.00399.x.
20. Seo BM, Miura M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, Brahimi J, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet.* 2004;364(9429):149-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16627-0.
21. Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo BM, Zhang C, et al. Mesenchymal stem cells-mediated functional tooth regeneration in Swine. *PLoS One.* 2006;1(1):e79. DOI: 10.1371/journal.pone.0000079.
22. Völlner F, Ernst W, Driemel O, Morszeck C. A two-step strategy for neuronal differentiation in vitro of human dental follicle cells. *Differentiation.* 2009;77(5):433-41. DOI: 10.1016/j.diff.2009.03.002.
23. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, et al. SHED: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(10):5807-12. DOI: 10.1073/pnas.0937635100.
24. Ikeda E, Yagi K, Kojima M, Yagyu T, Ohshima A, Sobajima S, et al. Multipotent cells from the human third molar: feasibility of cell-based therapy for liver disease. *Differentiation.* 2008;76(5):495-505. DOI: 10.1111/j.1432-0436.2007.00245.x.
25. Yalvac ME, Yilmaz A, Mercan D, Aydin S, Dogan A, Arslan A, et al. Differentiation and neuro-protective properties of immortalized human tooth germ stem cells. *Neurochem Res.* 2011;36(12):2227-35. DOI: 10.1007/s11064-011-0546-7.
26. Mitrano TI, Grob MS, Carrion F, Nova-Lamperti E, Luz PA, Fierro FS, et al. Culture and characterization of mesenchymal stem cells from human gingival tissue. *J Periodontol.* 2010;81(6):917-25. DOI: 10.1902/jop.2010.090566.
27. Du L, Yang P, Ge S. Isolation and characterization of human gingiva-derived mesenchymal stem cells using limiting dilution method. *J Den Sci.* 2016;11(3):304-14.
28. Zhang Q, Shi S, Liu Y, Uyanne J, Shi Y, Shi S, 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;183(12):7787-98.
29. Wang F, Yu M, Yan X, Wen Y, Zeng Q, Yue W, et al. Gingiva-derived mesenchymal stem cell-mediated therapeutic approach for bone tissue regeneration. *Stem Cells Dev.* 2011;20(12):2093-102. DOI: 10.1089/scd.2010.0523.
30. Pekovits K, Kropfl JM, Stelzer I, Payer M, Hutter H, Dohr G. Human mesenchymal progenitor cells derived from alveolar bone and human bone marrow stromal cells: a comparative study. *Histochem Cell Biol.* 2013;140(6):611-21.
31. Amrollahi P, Shah B, Seifi A, Tayebi L. Recent advancements in regenerative dentistry: a review. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2016;69:1383-90. DOI:

## Наукові огляди

10.1016/j.msec.2016.08.045.

32. Hu L, Liu Y, Wang S. Stem cell-based tooth and periodontal regeneration. *Oral Dis.* 2018;24(5):696-705. DOI: 10.1111/odi.12703.

33. Chang YC, Chang MC, Chen YJ, Liou JU, Chang HH, Huang WL, 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;43(6):936-42. DOI: 10.1016/j.joen.2017.01.024.

34. Lynch SE, Wisner-Lynch L, Nevins M, Nevins ML. A new era in periodontal and periimplant regeneration: use of growth-factor enhanced matrices incorporating rhPDGF. *Compend Contin Educ Dent.* 2006;27(12):672-9.

35. Tabatabaei FS, 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;7(1):1-9.

36. Enezei HH, Qabbani AA, Ahmad A, Khamis MF,

Hassani A, Hamad A. 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;29(1):1-8.

37. Bashir NZ. The role of insulin-like growth factors in modulating the activity of dental mesenchymal stem cells. *Arch Oral Biol.* 2021;122:104993. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2020.104993.

38. Nitakara-Kasahara Y, Kuraoka M, Guillermo PH, Hayashita-Kinoh H, Maruoka Y, Nakamura-Takahasi A, et al. Dental pulp stem cells can improve muscle dysfunction in animal models of Duchenne muscular dystrophy. *Stem Cell Research & Therapy.* 2021;12(78):1-17.

39. Jeong SY, Lee S, Choi WH, Jee JH, Kim HR, Yoo J. Fabrication of dentin-pulp-like organoids using dental-pulp stem cells. *Cells.* 2020;9(3):642.

**Відомості про авторів**

Годованець О.І. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри стоматології дитячого віку, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Кіцак Т.С. – доц. кафедри стоматології дитячого віку, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Гальчук К.Л. – асистент кафедри стоматології дитячого віку, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Саука Е.О. – студентка стоматологічного факультету, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

**Сведения об авторах**

Годованец О.И. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии детского возраста, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Кицак Т.С. – доц. кафедры стоматологии детского возраста, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Гальчук К.Л. – ассистент кафедры стоматологии детского возраста, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Саука Э.О. – студентка стоматологического факультета, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

**Information about the authors**

Godovanets OI – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pediatric Dentistry, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Kitsak TS – Associate Professor of the Department of Pediatric Dentistry, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Halchuk KL – Assistant of the Department of Pediatric Dentistry, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Sauka EO – Student of the Dentistry Faculty, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

*Надійшла до редакції 15.11.21*

*Рецензент – проф. Кузняк Н.Б.*

*© О.І. Годованець, Т.С. Кіцак, К.Л. Гальчук, О.Е. Саука, 2021*