

УДК 616.31-003.93 (045)

Д.Е. Суетенков,

канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой
стоматологии детского возраста и ортодонтии
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
имени В.И. Разумовского Минздрава России

А.П. Петрова,

канд. мед. наук, ассистент кафедры стоматологии
детского возраста и ортодонтии ФГБОУ ВО
Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского
Минздрава России

К.Ю. Зобнин,

студент 4-го курса стоматологического факультета
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
имени В.И. Разумовского Минздрава России

Т.Н. Жевак,

канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

D.E. Suetenkov,

Candidate of Medical Sciences, Head of the Department
Pediatric Dentistry and Orthodontia Saratov State
Medical University

A.P. Petrova,

Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor
at the Department Pediatric Dentistry and Orthodontia
Saratov State Medical University

K.U. Zobnin,

4th year student at the Faculty of Dentistry, Saratov State
Medical University

T.N. Zhevak,

Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor
at the Department of Pathophysiology,
Sechenov University

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И СТОМАТОЛОГИЯ

(Обзор)

REGENERATIVE MEDICINE AND DENTISTRY

(Review)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Жевак Татьяна Николаевна, канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8

Тел.: +7 (915) 036-51-73

e-mail: zhevakt@rambler.ru

Статья поступила в редакцию: 31.03.2017

Статья принята к печати: 31.03.2017

CONTACT INFORMATION:

Tatiana Zhevak, Medical Sciences, Assistant Professor at the Department of Pathophysiology, Sechenov University

Address: 8, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (915) 036-51-73

e-mail: zhevakt@rambler.ru

The article received: March 31, 2017

The article approved for publication: March 31, 2017

Аннотация. Целью обзора явилось выявление возможностей регенеративной медицины в стоматологии на основе анализа данных литературы по данной проблеме. Материалы. Основополагающий источник: Репин В.С., Ржанинова А.А., Шаменков Д.А. «Эмбриональные стволовые клетки: фундаментальная биология и медицина» (М., 2002); а также статьи из международной базы данных PubMed (MeSH). Заключение. Одним из перспективных направлений медицины в XXI в. является регенеративная медицина. В стоматологии возможно использование стволовых клеток различного происхождения (стволовых клеток костного мозга, жировой ткани и др.) для восстановления дефектов тканей. В то же время стволовые клетки зубного происхождения (стволовые клетки пульпы зуба, молочных зубов, зубодесневого сосочка) могут быть применены для восстановления нервной ткани, сердечной мышцы, хрящевой ткани, печени, поджелудочной железы. Кроме того, установлена возможность предотвращения малигнизации клеток, в частности клеток печени, после применения противовирусного лечения с помощью стволовых клеток третьих моляров. Однако при лечении стволовыми клетками необходимо учитывать возможность неблагоприятного влияния самой регенеративной терапии.

Abstract. The review goal. to analyze the prospects of regenerative medicine in dentistry Materials. Repin V.S., Rzhani-nova A.A., Shamenkov D.A. "Embryonic stem cells: fundamental biology and medicine" (Moscow, 2002), relevant papers from PubMed (MeSH). Conclusion. Regenerative medicine is one of promising areas of modern medicine: in dentistry, for example, various stem cells (e.g., stem cells of bone marrow, stem cells of adipose tissue, and others) can be used to regenerate tissue defects. Moreover, dental stem cells (e.g., dental pulp stem cells, stem cells from human

exfoliated deciduous teeth, stem cells from apical papilla) can be used to regenerate nervous tissue, myocardium, cartilages, liver, pancreas. The antiviral therapy with third molars stem cells can prevent cell malignization, in particular hepatic cells. However it is necessary to keep in mind possible adverse effect of regenerative treatment itself.

Ключевые слова. Стоматология, регенеративная медицина, стволовые клетки.

Keywords. Dentistry, regenerative medicine, stem cells.

Природные силы внутри нас являются наилучшими целителями болезней.

Гиппократ

Ни одна область биологии при своем рождении не была окружена такой сетью предубеждений, враждебности и кривотолков, как стволовые клетки.

Чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, Соросовский профессор, специалист в области медицинской клеточной биологии В.С. Ретин

ВВЕДЕНИЕ

Здоровые зубы – это важный показатель состояния здоровья организма человека в целом. Качество жизни человека находится в прямой зависимости от сохранности зубных рядов. Зубы принимают участие в механической обработке пищи, образовании звуков речи. Кроме того, они являются важной эстетической частью лица, ухоженная внешность современного человека немислима без красивых и здоровых зубов. Ученых, врачей-стоматологов, да и многих простых обывателей волнует вопрос о возможности вырастить зуб, идентичный натуральному. Последнее становится все более реальным в связи с новыми научными открытиями, в частности, углублением знаний о стволовых клетках и развитием биотехнологий.

В 90-х гг. XX в. сформировалась новая отрасль медицинской науки, получившая название регенеративной медицины. Ежегодно проводятся встречи Международного общества по исследованию стволовых клеток (International Society for Stem Cell Research, ISSCR), где несколько тысяч врачей, исследователей и биотехнологов представляют и обсуждают новейшие достижения регенеративной медицины. В 2016 г. такая встреча состоялась 22–25 июня в Сан-Франциско (Калифорния, США).

Регенеративная медицина занимается изучением возможности использования и практического применения стволовых клеток для возмещения дефектов различных тканей, в том числе костных дефектов в челюстно-лицевой области (дефектов зубов, периодонта, челюстей).

Целью настоящего обзора явилось выявление возможностей регенеративной медицины в стоматологии на основе анализа данных литературы по данной проблеме.

О СТВОЛОВЫХ КЛЕТКАХ

В современной биологии и медицине большое внимание уделяется изучению и использованию в практике стволовых клеток.

Наличие стволовых клеток является необходимым условием для развития органов у эмбриона и растущего организма, а также восстановления тканей при повреждении. Кроме того, основной функцией стволовых клеток взрослого организма является замена состарившихся дифференцированных клеток и поддержание клеточного состава тканей. Своевременное обновление клеток обеспечивает избавление организма от больных клеток, защиту от преждевременного старения, здоровье и долголетие многоклеточного организма [1]. Способность восстанавливать клеточный состав тканей может быть использована в медицине и, в частности, для комплексного лечения заболеваний челюстно-лицевой области [2–4].

Стволовые клетки являются неспециализированными клетками со способностью к самообновлению и дальнейшей дифференцировке в специализированные клетки. Они идентифицируются во многих тканях взрослого организма, включая кожу, жировую ткань, периферическую кровь, костный мозг, поджелудочную железу, кишечник, головной мозг, волосные фолликулы, а также пульпу зуба [3]. В органах и тканях взрослого человека имеются «микровкрапления» стволовых клеток [1].

Стволовые клетки классифицируются по происхождению и по их способности к дифференцированию. По источнику происхождения различают (1) эмбриональные стволовые клетки, (2) постнатальные стволовые клетки и (3) перепрограммированные стволовые клетки [5].

По способности к дифференцированию выделяют: *тотипотентные* стволовые клетки, образующие клетки любых типов; *плюрипотентные*, образующие клетки многих типов, но не всех; *мультипотентные*, образующие клетки нескольких типов, и *унипотентные*, образующие только один тип клеток.

Эмбриональные стволовые клетки – это клетки эмбрионов ранних стадий развития (до образования 8–16 бластомеров) [1]. На этих стадиях стволовые клетки имеют способность образовывать разные клоны клеток и высокую теломеразную активность. Однако их применение ограничено высоким риском опухолеобразования и высокой частотой иммунного отторжения. Кроме вышесказанного, в связи с тем, что манипуляции над яйцеклеткой и бластоцистой нарушают этические нормы,

во многих странах мира использование эмбриональных клеток законодательно запрещено.

Мезенхимальные стволовые клетки (mesenchymal stem cells, MSCs) образуют гетерогенную популяцию клеток, являющихся плюрипотентными стволовыми клетками, и могут быть выделены из различных тканей, периферической крови и биологических жидкостей человеческого организма (кожа, жировая ткань, хрящи, пуповинная кровь, пупочный канатик, плацента, пульпа зуба и др.). Наиболее изученными и используемыми являются MSCs, выделенные из костного мозга, где они содержатся как в своеобразном депо. MSCs, выделенные из тканей челюстно-лицевой области, включают стволовые клетки пульпы зуба (dental pulp stem cells, DPSCs), выпавших молочных зубов (stem cells from human exfoliated deciduous teeth, SHED), зубодесневой сосочка (stem cells from apical papilla, SCAP), зубного фолликула (dental follicle progenitor cells, DFSCs), периодонтальной связки (periodontal ligament stem cells, PDLSCs), десны (gingival mesenchymal stem cells, GMSCs), слизистой полости рта (oral mucosa stem cells, OMSCs), костного мозга плоских костей челюстно-лицевой области (bone marrow mesenchymal stem cells, BMMSCs), надкостницы (periosteum stem cells, PSCs), слюнных желез (salivary gland stem cells, SGSCs) [2–5].

При определенных условиях MSCs выходят в кровь, с кровотоком поступают в поврежденный орган или ткань и превращаются в специализированные клетки для их восстановления. Эти клетки могут применяться для регенеративной терапии в целях улучшения качества жизни пациентов, страдающих от различных генетических и неврологических заболеваний, в частности, MSCs могут быть использованы для восстановления дефектов костной ткани [3].

MSCs не бессмертны, но хорошо растут в культуре и поддерживают свойства плюрипотентности. Эти клетки идентифицируются по наличию позитивной экспрессии CD105, CD13 и CD73, но они не экспрессируют гемопоэтические маркеры CD34 и CD45. Указанные клетки обладают низкой иммуногенностью, способностью к миграции и могут накапливаться в зоне повреждения [3]. Важно отметить, что использование MSCs не противоречит этическим нормам. Таким образом, эти клетки являются потенциальными кандидатами для регенеративной терапии.

О зубных и парадонтальных стволовых клетках

Особенно интересным для стоматологов представляется тот факт, что потенциальным источником стволовых клеток с высокой клоногенной и пролиферативной активностью являются зубные и парадонтальные ткани. И, что очень важно, ряд этих клеток (DPSCs, SHED, SCAP) можно получить

во время рутинных стоматологических процедур (например, экстракция зуба) [3].

Наиболее изученный вид клеток – это DPSCs. Данный вид стволовых клеток может дифференцироваться в дентинформирующие одонтобласты, что обосновывает их применение для восстановления тканей зуба. Однако DPSCs имеют фенотип, свойственный MSCs, и могут дифференцироваться не только в одонтобласты, но и в нейроны, кардиомиоциты, хондроциты, остеобласты, гепатоциты, β -клетки поджелудочной железы [3].

Рост зубов сопровождается взаимодействием эпителиальных клеток пульпы зуба между собой, что приводит к дифференциации амелобластов и одонтобластов и, соответственно, к минерализации тканей, формированию эмали и дентина. Модуляторами дифференциации DPSCs являются факторы роста, транскрипционные факторы, экстрацеллюлярные белки межклеточного матрикса, а также рецепторные молекулы [3].

Обычно DPSCs пребывают в состоянии покоя, но при повреждении наблюдается быстрая реакция с их стороны: они оказывают паракринное действие благодаря большому числу факторов роста и цитокинов, которые они секретируют. Обладая высоким пролиферативным потенциалом, они начинают делиться и дифференцироваться в одонтобласты, остеобласты, хондроциты, продуцирующие, соответственно, дентин, костную и хрящевую ткани. Интенсивность пролиферации и направление дифференцировки клеток зависят от степени повреждения и вида поврежденных клеток [3].

Результат трансплантации DPSCs зависит от возраста стволовых клеток и длины теломерных участков, поэтому ряд авторов предлагает перед использованием DPSCs для регенеративной терапии определять такие важные биомаркеры, как длину теломер и возраст клеток. Необходимо определять такие маркеры мезенхимальных клеток как CD105, CD13, CD73, CD90, а также некоторые молекулы адгезии, интегрины и кадгеринины (CD29, CD49, CD51, CD61, CD166) [3; 4]. Основные маркеры зубных стволовых клеток представлены в таблице.

Отмечена вариабельная экспрессия других маркерных молекул, а именно: CD146, CD106, STRO-1, что зависит от типа и зрелости клеток [3; 4].

Как уже было отмечено, после трансплантации DPSCs могут дифференцироваться в остеобласты и эндотелиоциты, формируя костную ткань. Ряд исследователей выявили маркеры, свидетельствующие об одонтобластной дифференцировке DPSCs, в частности, наблюдается экспрессия *Bobby sox* homolog (BBX) гена, *RUNX2* гена. При этом DPSCs могут дифференцироваться и в нейроноподобные клетки, маркером такой дифференцировки является нестин. DPSCs могут дифференцироваться и в эндотелиальные клетки [3; 4].

Таблица

Маркеры, экспрессированные на зубных мезенхимальных стволовых клетках (SHED, DPSCs и SCAP) и секретируемые ими факторы [по 4]

Зубные MSCs	Позитивные маркеры	Негативные маркеры	Секретируемые факторы, влияющие на ангиогенез	Секретируемые факторы, влияющие на нейрональную дифференцировку
Стволовые клетки молочных зубов (Stem cells from Human Exfoliated Deciduous teeth, SHED)	C D90, CD73, CD105, CD146, STRO-1, CD44, CD13, Nestin, DCX, β III-tubulin, NeuN, GFAP, S-100, A2B5, CNPase, Nanog, Oct3/4, SSEAs (-3, -4)	CD11b CD45 CD34 CD14 CD19 CD43	VEGF-A, VEGF-C, EG-VEGF (PK-1), HGF, IGF-1, FGF-2, SDF-1, SCF, EGF, TIMP-1, -2, MMP-2, -3, -9, MCP-1, ANG, TGF-b	BDNF, GDNF, MCP-1, ED-Siglec-9, IL-6, NRCAM, GDF-15, NCAM-1, TACE, Nidogen-1 NRG-1, TIMP-1, -2, HGF, SCF, MMP-2, -3, -9, decorin, IL-22, IL28A, IL-29, osteopontin, SCF, ANG, VEGF-A, EG-VEGF, VEGF-C, growth hormone, insulin, PIGF, TGF-b
Стволовые клетки пульпы зуба (Dental Pulp Stem Cells, DPSCs)	CD90, CD73, CD105, CD146, STRO-1, CD106, CD29, CD49, CD51, CD61, CD166, ALDH1, 3G5, CD44, CD9, CD10 CD13, CD59, MSCA-1, CD81, CD24 CD271/NGFR, Nestin, DCX, β III-tubulin, NeuN, GFAP, S-100, A2B5, CNPase, musashi-1, p75, snail-1, -2, slug, Sox-9 Nanog, Oct3/4, SSEAs (-1, -3, -4, -5), Notch-1, -2, -3	CD45 CD34 CD14 CD19 CD31 CD117 CD133 HLA-DR	VEGF, uPA, IL-8, TSP-1, IGFBP-3, TIMP-1, -4, MMP-9, PAI-1 (serpin E1), endostatin, ANGPT-1, ANG, DPPIV, EDN-1, PTX-3, PEDF (serpin F1), PDGF-AA and PDGF-AB/BB, MCP-1	NGF, BDNF, NT-3, CNTF, GDNF, MCP-1, VEGF, FGF-2, PDGF-AA and PDGF-AB/BB, MMP-9, ANG, TIMP-1, -4
Стволовые клетки зубодесневого сосочка (Stem Cells from Apical Papilla, SCAP)	CD90, CD73, CD105, CD146, STRO-1, CD106, CD29, CD49, CD51, CD61, CD166, ALDH1, 3G5, CD44, CD9, CD10 CD13, CD59, MSCA-1, CD34, CD81, CD24, c-Kit, CD271/NGFR, Nestin, NSE, CNPase, musashi-1, p75, snail-1, -2, slug, Sox-9, Nanog, Oct3/4, SSEAs (-1, -3, -4, -5), TRA-1-60, TRA-1-81, Notch-2, -3	CD14 CD18 CD34 CD45 CD117 CD150	ANGPT-1, ANG, DPPIV, EDN-1, PTX-3, PEDF (serpin F1), IGFBP-1, -2, -3, TIMP-1, -4, TSP-1, VEGF, uPA, ActivinA, HGF, FGF-7, PIGF (serpin E1), TGFb, CXCL-16, persephin, NRG1-b1, MCP-1	MDK, NEGF-1 (PTN), NEGF-2, CXCR4, MANF, AHNAK, NRP2, ANG, TIMP-1, -4, CXCL-16, NRG1-b1, MCP-1

Применение зубных и парадонтальных стволовых клеток в стоматологии

Возможно использование стволовых клеток различного происхождения, например, стволовых клеток костного мозга, жировой ткани, пуповинной крови, пупочного канатика и др. В то же время зубные стволовые клетки, такие как DPSCs, SHED и SCAP по большинству биологических свойств являются наиболее подходящими для тканевой инженерии, и эти клетки можно рассматривать как биоматериал для биоинженерии кости [4; 7].

Очень важным является тот факт, что возможно использование DPSCs, SHED и SCAP, полученных в ходе рутинных стоматологических манипуляций. Использование трехмерного каркаса и создание

тканевоинженерных конструкций (так называемых графт) может быть успешным в целях реконструкции костных дефектов, в частности, в челюстно-лицевой области [3; 7].

Учитывая способность DPSCs, SHED и SCAP дифференцироваться в различных направлениях, они могут быть заморожены и использоваться в любое время для регенеративной терапии ряда других заболеваний: сахарного диабета I типа, неврологических заболеваний, иммунодефицитов, заболеваний костной и хрящевой ткани [3].

Что касается стоматологической практики, то обосновано применение различных подходов к лечению зубов. Например, возможно заполнение биоматериалом глубокой полости зуба с частичным

сохранением дентина. При этом синтезирование DPSCs некоторых факторов роста может способствовать формированию репаративного дентина. Другой терапевтический подход предполагает укладку матрицы с одонтобластоподобными клетками (стволовыми клетками) на открытую пульпу. В этом случае тоже возможен синтез репаративного дентина. Имеются определенные трудности в осуществлении этих терапевтических подходов, в частности, должна быть хорошая адгезия DPSCs, эти клетки должны обладать достаточным пролиферативным и дифференцировочным потенциалом. Кроме того, удаление матрицы после восстановления дефекта не должно сопровождаться повреждением и изменением объема воссозданной ткани [3].

Регенеративная эндодонтия открыла потрясающие возможности использования стволовых клеток пульпы для регенерации и замещения поврежденной ткани и сохранения зубов. Однако васкуляризация зубов с некротической пульпой и незрелыми апексами может представлять собой сложную задачу. Апексификация обеспечивает дальнейшее развитие корня зуба, однако при этом его стенки остаются тонкими, а риск и вероятность переломов – высокими. Методы реваскуляризации создают предпосылки не только для линейного роста корней, но и для увеличения толщины слоя дентина на стенках корневых каналов, что в итоге позволяет сохранить естественный зуб и исключает необходимость его удаления и установки имплантата.

Кроме того, наращивание костной ткани часто является и первым этапом стоматологической имплантации, без которого невозможно успешное установление имплантата зуба. Установлено, например, что 500 мг мезенхимальных стволовых клеток позволяют получить 3 кг костной ткани. Последний факт особенно важен в связи с тем, что для болезней периодонта характерно развитие индуцированного бактериями воспалительного процесса, приводящего к деструкции тканей, поддерживающих зуб, включая периодонтальную связку [6; 8; 9].

К настоящему моменту выращивание зуба из стволовой клетки становится все более и более реальным [8]. В 2007 г. японскими учеными из Токийского научного университета был проведен первый научный эксперимент, который увенчался успехом. Зуб был выращен из одной клетки, после чего имплантирован подопытной мыши. Зуб успешно прижился и хорошо выполнял свою функцию [10].

В хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии также активно проводятся исследования и изучается возможность применения зубных стволовых клеток для восполнения дефектов костей [11].

Следует еще раз отметить, что в регенеративной медицине, имеющей цель восстановления структуры поврежденной или утраченной ткани, можно ис-

пользовать DPSCs не только для решения проблем челюстно-лицевой хирургии, но и для выращивания различных органов и тканей. Нейрональное направление дифференцировки также присуще этим клеткам, что создает условие их применения при неврологических заболеваниях [2–4].

Обнаружено, что DPSCs могут секретировать проангиогенный фактор, поэтому обоснованно их использование для восстановления дефекта ткани при инфаркте миокарда наряду со стволовыми клетками костного мозга. Ангиогенез и васкулогенез могут быть эффективными при наличии таких биомаркеров, как гены CD31 и CD146 [2–4].

В то же время пластичность стволовых клеток зубного происхождения, в частности DPSCs, позволяет успешно синтезировать периодонтальные ткани с хорошей иннервацией и васкуляризацией [12]. При этом перспективной является возможность модуляции дифференциации стволовых клеток с помощью различных цитокинов [13; 14].

В связи с возможностью дифференцировки DPSCs в остеобласты и хондроциты реально их использование в ортопедической хирургии и при различных заболеваниях костной ткани [15].

В последние годы огромное внимание ученых обращено на стволовые клетки пульпы молочных зубов и третьих моляров, разработаны протоколы их культивирования и криоконсервирования, созданы банки стволовых клеток зубов. Установлено также, что стволовые клетки третьих моляров обладают более высокой пролиферативной активностью, нежели стволовые клетки костного мозга, поэтому могут быть заморожены и использованы в качестве аутотрансплантата в целях регенеративной медицины. Увеличению возможности дифференцировки DPSCs в различные виды клеток может способствовать воздействие на культуру этих клеток bFGF (basic fibroblast growth factor) [3].

Многочисленные исследования выявили иммуномодулирующий эффект гингивальных стволовых клеток в связи с их воздействием на клетки и некоторые молекулы, в частности, дендритные клетки, макрофаги, тучные клетки и толл-подобные рецепторы (toll-like receptor, TLR) [16]. Интересным представляется и выявленный факт предотвращения малигнизации клеток печени после применения противовирусного лечения с помощью стволовых клеток третьих моляров [3].

Однако возможно развитие побочных эффектов регенеративной терапии. Стволовые клетки могут явиться потенциальными кандидатами для формирования неопластических клеток, а также могут повреждать иммунную систему хозяина. Кроме того, криоконсервирование стволовых клеток не предполагает стерилизации и, как следствие, не исключаются контаминация биоматериала и развитие угрожающих жизни инфекционных заболеваний [17].

Таким образом, регенеративная медицина является одной из наиболее важных отраслей развития науки в XXI в., а стоматология – одним из наиболее перспективных ее направлений. Предполагаемые результаты регенеративной терапии в стоматологии поистине впечатляющие. В то же время не стоит забывать о возможных осложнениях.

ВЫВОДЫ

1. Для восстановления зубов и костей челюстно-лицевой области возможно альтернативное использование стволовых клеток различного происхождения, например, стволовых клеток костного мозга, жировой ткани.

2. Стволовые клетки зубного и парадонтального происхождения, в частности, стволовые клетки пульпы зуба (DPSCs), выпавших молочных зубов (SHED), зубодесневого сосочка (SCAP) могут быть применены для восстановления нервной ткани, сердечной мышцы, хрящевой ткани, печени, поджелудочной железы. Аргументацией возможности применения стволовых клеток зубного и парадонтального происхождения в целях восстановления различных тканей является их способность дифференцироваться в различных направлениях.

3. Зубные и парадонтальные стволовые клетки могут обеспечить предиктивно-превентивный подход в лечении некоторых заболеваний за счет их способности оказывать иммуномодулирующий эффект и предотвращать малигнизацию клеток.

4. При лечении стволовыми клетками необходимо учитывать возможность неблагоприятного влияния самой терапии.

Список литературы

1. Репин В.С., Ржанинова А.А., Шаменков Д.А. Эмбриональные стволовые клетки: фундаментальная биология и медицина. М.: Реметэкс; 2002: 175. [Repin V.S., Rzhaniнова A.A., Shamenkov D.A. Embryonic stem cells: fundamental biology and medicine. M.: Remeteks; 2002: 175 (in Russian).]
2. Xiao L., Nasu M. From regenerative dentistry to regenerative medicine: progress, challenges, and potential applications of oral stem cells. *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications*. 2014; 7: 89–99.
3. Poddar P.D., Jethmalani Y.D. Human dental pulp stem cells: Applications in future regenerative medicine. *World J. Stem Cells*. 2015; 7(5): 839–851.
4. Bakopoulou A., About I. Stem cells of dental origin: Current research trends and key milestones towards clinical application. *Stem Cells International*. 2016. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4209891> (accessed March 15, 2017).
5. Narang S., Sehgal N. Stem cells: A potential regenerative future in dentistry. *Indian J. Hum. Genet.* 2012; May-Aug; 18(2): 150–154.
6. Bassir S.H., Wisitrasameewong W., Raanan J. et al. Potential for stem cell-based periodontal therapy. *J. Cell. Physiol.* 2016; 231: 50–61.
7. Maxim M.A., Soritau O., Baciut M. et al. The role of dental stem cells in regeneration. *Clujul. Medical.* 2015; 88(4): 479–482.
8. Ashri N.Y., Ajlan S.A., Aldahmash A.M. Dental pulp stem cells. Biology and use for periodontal tissue engineering. *Saudi Med. J.* 2015; 36(12): 1391–1399.
9. Han J., Menicanin D., Gronthos S., Bartold P.M. Stem cells, tissue engineering and periodontal regeneration. *Australian Dental J.* 2014; 59(1): 117–130.
10. Ikeda E., Morita R., Nakao K. et al. Fully functional bioengineered tooth replacement as an organ replacement therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009; 106(32): 13475–13480.
11. Tatullo M., Marrelli M., Paduano F. The regenerative medicine in oral and maxillofacial surgery: The most important innovations in the clinical application of mesenchymal stem cells. *Int. J. Med. Sci.* 2015; 12(1): 72–77.
12. Грудянов А.И., Сысоева В.Ю., Терновой Ю.В. Стволовые клетки и возможности их применения в пародонтологии. *Стоматология*. 2012; 1(1): 18–29. [Grudianov A.I., Sysoeva V.Iu., Ternovoї Iu.V. Stem cells and possibilities of their application in parodontology. *Dentistry*. 2012; 1(1): 18–29 (in Russian).]
13. Kim J.-Y., Kim M.-R., Kim S.-J. Modulation of osteoblastic/odontoblastic differentiation of adult mesenchymal stem cells through gene introduction: A brief review. *J. Korean Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* 2013; 39: 55–62.
14. Liu J., Yu F., Sun Y. et al. Concise reviews: Characteristics and potential applications of human dental tissue-derived mesenchymal stem cells. *Stem cells*. 2015; 33: 627–638.
15. Pérez-Silos V., Camacho-Morales A., Fuentes-Mera L. Mesenchymal stem cells subpopulations: Application for orthopedic regenerative medicine. *Stem Cells International*. 2016. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3187491> (accessed March 15, 2017).
16. Fawzy El-Sayed K.M., Dörfer Ch.E. Gingival Mesenchymal Stem/Progenitor Cells: A Unique Tissue Engineering Gem. *Stem Cells International*. 2016. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7154327> (accessed March 15, 2017). Somani R., Jaidka Sh., Bajaj N., Arorad S. Miracle cells for natural dentistry: A review. *J. Oral Biol. Craniofac. Res.* 2017; Jan-Apr; 7(1): 49–53.