

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.314:616-003.93:611.013

DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-2-17>

Олександр БІЛИНСЬКИЙ

доктор філософії, доцент кафедри терапевтичної стоматології, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

ORCID: 0000-0002-0081-2346

Джулія АЛЬ-ІНАЯ

студентка 2 курсу стоматологічного факультету, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

ORCID: 0009-0009-9744-5711

Іван ГАНГУР

старший викладач кафедри терапевтичної стоматології, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

ORCID: 0000-0003-0651-0653

Мілан ІЗАЙ

старший викладач кафедри дитячої стоматології, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

ORCID: 0000-0001-5636-9614

ДОСЛІДЖЕННЯ НАЙНОВІШИХ РОЗРОБОК У ЗАСТОСУВАННІ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦІЇ ТКАНИН ТА СТРУКТУР ЗУБА. (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Етіологія втрати зубів є багатофакторною і включає карієс, пародонтопатію, травми та системні захворювання. Незважаючи на значні досягнення в імплантації та протезуванні, штучні зуби не можуть повністю замінити природні. Зубні стовбурові клітини виявляють значний потенціал для регенеративної стоматології. Їх здатність до самооновлення та диференціації робить їх перспективним джерелом клітин для відновлення пульпи, періодонтальної зв'язки та навіть для створення нових зубних структур.

Мета дослідження. Провести аналіз та систематизацію наукових публікацій, присвячених дослідженню застосування стовбурових клітин, які демонструють найвищу ефективність у процесах регенерації тканин зуба.

Матеріали та методи дослідження. У ході дослідження було проаналізовано наукові розробки, опубліковані на дослідницьких платформах Google Академія та PubMed. Було використано бібліосемантичний аналіз з метою виділення ключових аспектів та їх класифікації за визначеними категоріями. Пошук матеріалів по ключовим словам як "dental stem cells", "induced pluripotent stem cells", "dental lamina rests" здійснювався переважно у пошуковій системі Google Академія та PubMed (NCBI) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Відібрані наукові роботи були піддані ретельному аналізу з метою виділення ключових моментів та їх класифікації до різних підтем.

Висновки. Глибокий аналіз сучасних досліджень у сфері регенеративної медицини, зокрема використання стовбурових клітин для відновлення зубних тканин, демонструє широкий спектр потенційних джерел для регенерації як твердих, так і м'яких тканин зуба. Однак, актуальним завданням залишається розробка ефективних стратегій, які б дозволили уникнути ризику розвитку злоякісних новоутворень в процесі регенерації.

Ключові слова: регенеративна стоматологія, стовбурові клітини, одонтогенез, зубна тканина.

Oleksandr Bilynskyi, Julia Al-Inaya, Ivan Hanhur, Milan Izaj. RESEARCH INTO THE LATEST DEVELOPMENTS IN THE USE OF STEM CELLS FOR THE REGENERATION OF TOOTH TISSUES AND STRUCTURES

The etiology of tooth loss is multifactorial and includes caries, periodontitis, trauma and systemic diseases. Despite significant advances in implantation and prosthetics, artificial teeth cannot completely replace natural ones. Dental stem cells show significant potential for regenerative dentistry. Their ability to self-renew and differentiate makes them a promising source of cells for pulp restoration, periodontal ligament and even for the creation of new tooth structures.

Purpose of the study. To analyze and systematize scientific publications on the use of stem cells that are most effectively used for the regeneration of dental tissues.

Materials and methods of the study. A bibliosemantic analysis was carried out to highlight key aspects and classify them into specific categories. The main concepts of these studies were identified and systematized into appropriate categories as a

© О. Білінський, Д. Аль-Іная, І. Гангур, М. Ізай, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії CC BY 4.0

result of a thorough analysis. The search for materials using keywords such as “dental stem cells”, “induced pluripotent stem cells”, “dental lamina rests” was carried out in the PubMed (NCBI) search engine (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). The selected scientific works were subjected to careful analysis in order to highlight key points and classify them into different subtopics.

Conclusions. A deep analysis of modern research in the field of regenerative medicine, in particular the use of stem cells for the restoration of dental tissues, demonstrates a wide range of potential sources for the regeneration of both hard and soft dental tissues. However, the current task remains the development of effective strategies that would avoid the risk of developing malignant neoplasms during the regeneration process.

Key words: regenerative dentistry, stem cells, odontogenesis, dental tissue.

Вступ. Регенерація зубів вимагає детального розуміння молекулярних механізмів, що лежать в основі цього процесу. Зубні стовбурові клітини виявляють значний потенціал для регенеративної стоматології. Їх здатність до самооновлення та диференціації робить їх перспективним джерелом клітин для відновлення пульпи, періодонтальної зв'язки та навіть для створення нових зубних структур [1].

Незважаючи на прогрес у дослідженні мезенхімальних стовбурових клітин, роль епітеліальних стовбурових клітин у процесі органогенезу зубів залишається недостатньо вивченою.

Мета дослідження. Проаналізувати та систематизувати існуючі наукові дослідження щодо використання та культивування стовбурових клітин, що найбільш ефективно використовуються для регенерації зубних тканин.

Матеріали та методи дослідження. У ході дослідження було проаналізовано наукові розробки, опубліковані на дослідницьких платформах Google Академія та PubMed. Було використано бібліосемантичний аналіз з метою виділення ключових аспектів та їх класифікації за визначеними категоріями. Для відбору найбільш корисних та доречних публікацій використано чітко визначені критерії, що дозволило знайти дослідження, які містять детальну інформацію про потенціал стовбурових клітин у стоматології. Відібрані наукові роботи були піддані ретельному аналізу з метою виділення ключових концептів та їх класифікації за визначеними категоріями. Пошук матеріалів по ключовим словам як “dental stem cells”, “induced pluripotent stem cells”, “dental lamina rests” здійснювався у пошуковій системі PubMed (NCBI) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Відібрані наукові роботи були піддані ретельному аналізу з метою виділення ключових моментів та їх класифікації до різних підтем.

Виклад основного матеріалу дослідження. Протягом приблизно 20 років вченим вдається виділяти стовбурові клітини зубів [12]. Вони містяться в постійних і молочних зубах, а також у тканинах навколо зубів [1]. Стовбурові клітини (СК) являють собою групу клітин, що відрізняються своєю надзвичайною здатністю до інтенсивного розмноження, перетворення на різні типи клітин та відіграють ключову роль у відновленні та регенерації

тканин і органів (Kolios & Moodley, 2013). Ці клітини мають унікальні властивості: здатність до самовідновлення, перетворення на різні типи клітин і підтримку імунної системи [1; 12]. Існують різні типи стовбурових клітин, зокрема ембріональні стовбурові клітини (ESC-embryonic stem cells), які можуть перетворюватися на будь-який тип клітин, і мезенхімальні стовбурові клітини (MSC-mesenchymal stem cells), що здатні диференціюватися в тканини, як-от кістки, хрящі та м'язи [6; 10; 17].

Зуби та навколишні тканини походять від кількох типів мезенхімальних стовбурових клітин [25]. Вперше стовбурові клітини зубної пульпи (DPSC-dental pulp stem cells) були виявлені автором Gronthos S. та колегами у ретинованих третіх молярах людини [25]. Згодом були ідентифіковані й інші типи, зокрема: стовбурові клітини з молочних зубів, які випали (SHED-Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth), стовбурові клітини періодонтальної зв'язки (PDLSC-periodontal ligament stem cells), прекурсори клітин зубного фолікула (DFPC-dental follicle precursor cells), стовбурові клітини з апікального сосочка (SCAP-stem cells from apical papilla) та мезенхімальні стовбурові клітини, отримані з ясен (GMSC-gingiva-derived mesenchymal stem cells) [25]. Усі ці типи клітин мають стабільну здатність до самовідновлення та багатонапрямної диференціації [11; 25]. Деякі автори припускають, що ця широка гетерогенність ЗСК (зубних стовбурових клітин) може бути недоліком для клінічного застосування, якщо клітинне походження неможливо ідентифікувати, оскільки різні субпопуляції ЗСК можуть мати різний потенціал проліферації та диференціації, що може перешкоджати отриманню ідеально передбачуваних і відтворюваних результатів [45].

МСК (мезенхімальні стовбурові клітини), виділені з пульпи людського зуба, також використовувалися в клінічних випробуваннях як інструмент регенеративної медицини [39]. Функціонально пульпа зуба відповідає за підтримку та відновлення періодонтальної тканини та пов'язаної з нею імунної системи, має високу регенеративну здатність і реагує на різні види пошкоджень [33; 39]. Наприклад, у випадках сильного подразнення, спричиненого глибоким карієсом або реставраційними процедурами, що призводять до руйнування шару одонтобластів або клітин-попередників пульпи,

клітини проліферують і мігрують у пошкоджену тканину, щоб диференціюватися в одонтобласти та утворити репаративний дентин. Прості протоколи *in vitro* можуть бути використані для досягнення високоефективної остео/дентиногенної диференціації стовбурових клітин пульпи, що робить їх дуже привабливим і перспективним інструментом для майбутнього лікування захворювань зубів і пародонту [16].

Стовбурові клітини, виділені з тканин ротової порожнини, таких як молочні зуби, періодонтальна зв'язка, зубний фолікул, апікальний сосочок та ясна, демонструють високий потенціал у регенеративній стоматології. Усі ці типи клітин мають стабільну здатність до самовідновлення та багатонапрямної диференціації, що дозволяє використовувати їх для відновлення різних компонентів зуба, включаючи дентин, пульпу, цемент та альвеолярну кістку [15].

Стовбурові клітини молочних зубів мають високу проліферативну активність, низьку імуногенність та здатність до диференціації в одонтобласти, нейрони, остеобласти і хондроцити, що робить їх ефективними для регенерації пульпи та дентину [15].

Стовбурові клітини періодонтальної зв'язки відіграють важливу роль у регенерації цементу та зв'язкового апарату зуба, а також мають імуномодулюючі властивості, сприятливі для зниження запалення [3]. Клітини зубного фолікула здатні до остеогенної диференціації, беруть участь у розвитку періодонта і можуть використовуватись у відновленні кістки щелепи [3]. Стовбурові клітини з апікального сосочка мають високу життєздатність та потенціал до формування дентину, що є критичним для формування кореня в молодих незрілих зубах [32]. Тканину пульпи культивували з використанням оптимального середовища, що індукує проліферацію МСК, а саме: виробництво має відбуватися в закритому та асептичному середовищі, маніпуляції повинні здійснюватися відповідно до належної виробничої практики [2; 31; 32; 38].

Попри високий потенціал виділених стовбурових клітин пульпи їхнє клінічне застосування все ще супроводжується низкою важливих обмежень. По-перше, ефективність DPSC знижується з віком донора. Було встановлено, що з віком зменшується проліферативна здатність клітин, а також їхній потенціал до диференціації, що пов'язано зі скороченням довжини теломер та змінами у мікрооточенні тканини пульпи [37]. Пацієнти літнього віку або з системними захворюваннями (наприклад, цукровий діабет) є менш сприятливими донорами клітин через знижені біологічні характеристики ізольованих DPSC [2; 37]. По-друге, застосування DPSC в алогенних трансплантаціях може бути

обмежене ризиком імунної реакції, оскільки клітини можуть містити антигени головного комплексу гістосумісності (МНС), що не відповідають реципієнту. Попри імуномодулюючі властивості DPSC, безпечне алогенне використання потребує додаткових досліджень [30]. Гетерогенність клітинної популяції DPSC також створює труднощі у прогнозуванні терапевтичної ефективності, оскільки не всі субпопуляції однаково ефективні в диференціації чи регенерації тканин [14]. На сьогодні досі не зафіксовано успішної регенерації емалі *in vivo* із використанням стовбурових клітин [14]. Основна складність полягає у втраті амелобластів – клітин, що формують емаль, – після прорізування зубів [14]. Проте деякі успіхи досягнуто в *in vitro* умовах. Зокрема, вдалося отримати первинні культури клітин, подібних до амелобластів, на основі фібробластів NIH 3T3 миші та колагенових 3D-матриць, що активували експресію ключових генів емалювання – амелобластину та амелогеніну [5; 18; 24].

Крім первинних культур, створено кілька клітинних ліній із властивостями амелобластів: NAT-7 (щур), ALC (миша) та LS8 (миша). Лінія NAT-7 проявляла високу експресію емалевих білків і використовувалась для вивчення іонного транспорту та клітинної трансформації в амелобласти [39]. ALC-клітини виникли шляхом спонтанної іморталізації та також проявляли експресію білків, важливих для мінералізації емалі [19]. Клітини LS8 були активними в сигнальних шляхах і цитокіновій взаємодії, демонстрували високі рівні генів, пов'язаних зі стадією секреції та дозрівання емалі [22]. Проте жодна з цих ліній не змогла відтворити структуру, подібну до натуральної емалі *in vitro*, ймовірно, через відмінності в походженні клітин, стадії розвитку та відсутність взаємодії з позаклітинним матриксом [40].

У пошуках нових рішень дослідники застосовують інші джерела стовбурових клітин: клітини шийної петлі, індуковані плюрипотентні клітини, залишки епітеліальних клітин Малясе та кератиноцити [20; 23; 26; 35; 42]. Наприклад, показали, що комбінація клітин Малясе з клітинами пульпи, імплантована на колагенову губку, здатна формувати структуру, подібну до емалі та дентину, через вісім тижнів після трансплантації [42].

Слід враховувати, що процес утворення складних тканин пов'язаний або зі здатністю зубних стовбурових клітин диференціюватися в різні клітинні лінії після переселення або трансплантації або з секрецією цитокінів і факторів росту, які стимулюють формування тканин за участі місцевих клітин організму-хазяїна [29; 41].

Фактори росту є ключовими білками, що беруть участь у розвитку, дозріванні, підтриманні та відновленні тканин зуба завдяки своїй здатності

забезпечувати міжклітинну та міжтканинну комунікацію. У процесі розвитку зубів, як у період ембріогенезу, так і в дорослому віці, важливу роль відіграють сигнальні каскади, зокрема фактори росту фібробластів (FGF), білки кісткової морфогенезу (BMP), шлях Wnt/ β -катеніну, трансформуючий фактор росту бета (TGF- β) та сигнальний шлях Sonic Hedgehog (Shh) [21]. Ці сигнальні центри координують міжтканинні взаємодії, що визначають морфогенез зубів, включаючи остаточну форму й розміри кожного зуба. Активність відповідних сигнальних шляхів має чітке функціональне значення на різних етапах диференціації зубних тканин. Наприклад, шляхи Shh та FGF переважно стимулюють збереження стовбурових властивостей клітин і їхню проліферацію, тоді як TGF- β , BMP та Wnt залучені до післянатальних етапів диференціації, сприяючи поляризації, міграції та кальцифікації клітин [9; 27; 34].

Біоматеріали відіграють вирішальну роль у регенерації твердих зубних тканин. Щоб бути ефективними в інженерії зубів, такі матеріали мають відповідати кільком критеріям: біосумісність, простота у використанні без утворення токсичних метаболітів, здатність до біодеградації, а також сприяння проліферації та диференціації клітин. Крім цього, важливими характеристиками є наявність індуктивних сигналів, механічна та фізична стабільність, низька імуногенність, хороша васкуляризація, оптимальні розміри, форма та об'єм пор, міжпоровий зв'язок, а також здатність до адгезії клітин до поверхні або інкапсуляції клітин всередині структури. Такі властивості біоматеріалів дозволяють підтримувати життєздатність клітин і збереження їхніх функцій у складних умовах порожнини рота, де клітини зазнають механічного навантаження під час жування, впливу мікроорганізмів, коливань pH та температури [44].

Хоча для інженерії зубних тканин використовували різноманітні типи матеріалів – як природного, так і синтетичного походження, включаючи полімери, кераміку, композити, метали, що впроваджувалися у формі каркасів, нанофібр, мікрочастинок, сіток, губок або гелів – не всі з них були ефективними для регенерації твердих тканин зуба. Найчастіше зубні каркаси формуються з полімерних біоматеріалів, біоактивної кераміки або композитів [13].

Попри значні успіхи у використанні стовбурових клітин та біоматеріалів у тканинній інженерії зубів, дослідники стикаються з низкою серйозних викликів. Однією з головних проблем є контролюваність процесів диференціації стовбурових клітин, оскільки сигнальні шляхи, такі як Wnt/ β -катенін, TGF- β , BMP, FGF та Shh, діють на різних стадіях розвитку і мають взаємозалежні та інколи суперечливі

ефекти [44]. Недостатнє розуміння цих механізмів може призводити до неефективного формування тканин або до утворення неконтрольованих клітинних популяцій. Другою серйозною перешкодою є створення оптимального біоматеріалу. Крім того, складне мікросередовище ротової порожнини – включаючи зміни pH, температуру та наявність мікроорганізмів – може негативно впливати на функціонування клітин та ефективність імплантованих матеріалів [44]. Ще одним викликом залишається масштабування лабораторних протоколів до клінічного рівня – відтворення складних 3D-структур зуба вимагає високоточних технологій, таких як біодрук або гідрогелі, що потребують подальших досліджень та стандартизації [8]. Також важливо забезпечити контрольоване вивільнення факторів росту у потрібний момент, що наразі залишається технологічно складним завданням. Усе це свідчить про необхідність подальших мультидисциплінарних досліджень для подолання існуючих бар'єрів у клінічному застосуванні тканинної інженерії зуба.

Перспективи регенерації зубів за допомогою стовбурових клітин відкривають нові горизонти для майбутньої стоматології. Подальший розвиток цієї галузі, зокрема в контексті молекулярної терапії, є надзвичайно обнадійливим. Наприклад, дослідження 2021 року, опубліковане в *Scientific Reports*, виявило, що препарат, спрямований на білок, який синтезується геном USAG-1, здатен впливати на кількість нових зубів у тварин [28]. Це стало підґрунтям для переходу до клінічних досліджень на людях, запуск яких уже анонсовано – з перспективою широкого застосування терапії до 2030 року. У статті 2023 року в журналі *Regenerative Therapy* наголошується на гострому дефіциті ефективних методів відновлення втрачених зубів. Водночас підкреслюється, що терапія із застосуванням антитіл до USAG-1 у мишей може стати проривом у лікуванні зубних аномалій у людей [3]. На думку дослідника Такаhashi, ці зусилля слід активніше підтримувати, оскільки люди вже мають "вбудовану" біологічну основу для розвитку третього комплекту зубів. Його попередні дослідження показали, що зачатки таких зубів присутні у порожнині рота більшості людей, хоча проявляються лише у близько 1% популяції, як гіпердонтія. Це свідчить про те, що активація прихованих зубних зачатків за допомогою таргетної генетичної терапії може стати реальним підходом до стимулювання росту нових зубів [3; 28].

Таким чином, комбінація досягнень у сфері стовбурових клітин, генної терапії та молекулярної біології може закласти фундамент для проривних технологій у відновленні зубних структур, що раніше вважались незворотними. Подальші дослідження

у цьому напрямку є вкрай необхідними та обґрунтовано перспективними.

Висновки. Стовбурові клітини зубів є перспективним джерелом для регенеративної медицини завдяки своїй здатності до самовідновлення, багатонапрямної диференціації та імуномодуючим властивостям. Протягом останніх двох десятиліть було ідентифіковано декілька типів зубних стовбурових клітин (ЗСК), серед яких найбільш дослідженими є клітини пульпи постійних зубів (DPSC), клітини з молочних зубів (SHED), клітини апікального сосочка (SCAP) та періодонтальної зв'язки (PDLSC). Особливу увагу привертає висока регенеративна здатність SHED та SCAP, що виявляють активну проліферацію, мультипотентність і потенціал до утворення структур твердих тканин. Незважаючи

на значні успіхи у дослідженнях, застосування ЗСК у клінічній практиці залишається обмеженим через низку викликів: зниження ефективності клітин з віком донора, імунологічна сумісність при аlogenній трансплантації, відсутність уніфікованих протоколів культивування, гетерогенність клітинних популяцій, а також складність контролю над сигнальними каскадами, що регулюють диференціацію. Попри виклики, перспективи застосування зубних стовбурових клітин у стоматології залишаються надзвичайно обнадійливими. Новітні підходи, включно з генною терапією, біодруком та молекулярною регуляцією факторів росту, відкривають шлях до створення ефективних методів біоінженерії зубів і клінічного застосування таких технологій у найближчому майбутньому.

Література:

1. Advancements in Periodontal Regeneration: A Comprehensive Review of Stem Cell Therapy. T. Bharuka, A. Reche. *Cureus*. 2024 Feb 13. 16(2). e54115.
2. Advances and Perspectives in Dental Pulp Stem Cell Based Neuroregeneration Therapies. J. Luzuriaga, Y. Polo, O. Pastor-Alonso, B. Pardo-Rodríguez, A. Larrañaga, F. Unda, J.-R. Sarasua, J.R. Pineda, G. Ibarretxe. *Mol. Sci*. 2021. 22. P.3546.
3. Advances in tooth agenesis and tooth regeneration. V. Ravi, A. Murashima-Suginami, H. Kiso, Y. Tokita, C.L. Huang, K. Bessho, J. Takagi, M. Sugai, Y. Tabata, K. Takahashi. *Regenerative Therapy*. 2023. Volume 22. P. 160–168.
4. Age of the donor affects the nature of in vitro cultured human dental pulp stem cells. H. Alzer, H. Kalbouneh, F. Alsoleihat, N. Abu Shahin, S. Ryalat, M. Alsalem, H. Alahmad, L. Tahtamouni. *Saudi Dent J*. 2021 Nov. 33(7). P. 524–532.
5. A novel culture system for porcine odontogenic epithelial cells using a feeder layer. M.J. Honda, T. Shimodaira, T. Ogaeri, Y. Shinohara, K. Hata, M. Ueda. *Arch. Oral Biol*. 2006. 51. P. 282–290.
6. Asymmetry Index for the Photogrammetric Assessment of Facial Asymmetry. A. Blasi, R. Nucera, V. Ronsivalle, E. Candida, C. Am. J. Grippaudo. *Orthod. J. Orthop. Dentofac*. 2022. 162. P. 394–402.
7. Biological functionality of extracellular matrix-ornamented three-dimensional printed hydroxyapatite scaffolds. A. Kumar, K. C. Nune, R. D. K. Misra. *Journal of biomedical materials Research*. 2016. Vol. 104. P. 1343–1351.
8. Bioprinting techniques for regeneration of oral and craniofacial tissues: Current advances and future prospects. S. Varshney, A. Dwivedi, V. Pandey. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2025 Mar-Apr. 15(2). P. 331–346.
9. Bone morphogenetic protein 2 coordinates early tooth mineralization. / Z. Malik, M. Alexiou, B. Hallgrímsson, A.N. Economides, D.H.U. Luder, D. J. Graf. *Dent. Res*. 2018. 97. P.835–843.
10. Children Oral Health and Parents Education Status: A Cross Sectional Study. G. Minervini, R. Franco, M.M. Marrapodi, M. Di Blasio, V. Ronsivalle, M. Cicciù. *BMC Oral Health*. 2023. 23. P. 787.
11. Chronic Periodontitis and Immunity, Towards the Implementation of a Personalized Medicine: A Translational Research on Gene Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) Linked to Chronic Oral Dysbiosis in 96 Caucasian Patients. F. Inchingolo, F.S. Martelli, C. Gargiulo Isacco, E. Borsani, S. Cantore, F. Corcioli, A. Boddi, K.C.D. Nguyễn, D. De Vito, S. K. Aityan. *Biomedicines*. 2020. 8. P. 115.
12. Clinical trials using dental stem cells: 2022 update. W.P. Song, L.Y. Jin, M.D. Zhu, H. Wang, D.S. Xia, J. *World. Stem Cells*. 2023.15(3). P.31–51.
13. Comparison of glutaraldehyde and procyanidin cross-linked scaffolds for soft tissue engineering. Y. Yang, A.C. Ritchie, N. M. Everitt. *Mat. Sci. Eng*. 2017. 80. P. 263–273.
14. Daughters of the enamel organ: Development, fate, and function of the stratum intermedium, stellate reticulum, and outer enamel epithelium. / H. Liu, X. Yan, M. Pandya, X. Luan, T.G.H. Diekwisch. *Stem Cells Dev*. 2016. 25. P.1580–1590.
15. Dental Pulp Stem Cell Heterogeneity: Finding Superior Quality "Needles" in a Dental Pulpal "Haystack" for Regenerative Medicine-Based Applications. Z. Y. Kok, N.Y.A. Alaidaroos, A. Alraies, J.S. Colombo, L. C. Davies, R. J. Waddington, A. J. Sloan, R. Moseley. *Stem Cells Int*. 2022 Jan 4. 2022. 9127074.
16. Designing new treatment strategies in vital pulp therapy. / D. Tziafas, A. J. Smith, H. Lesot. *Journal of Dentistry*. 2000. 28 (2). P. 77–92.
17. Effect of Fabrication Technology on the Accuracy of Surgical Guides for Dental-Implant Surgery. L. Lo Russo, L. Guida, P. Mariani, V. Ronsivalle, C. Gallo, M. Cicciù, L. Laino. *Bioengineering*. 2023. 10, P.875.
18. Enamel tissue engineering using subcultured enamel organ epithelial cells in combination with dental pulp cells. M. J. Honda, Y. Shinmura, Y. Shinohara. *Cells Tissues Organs*. 2009. 189. P. 261–267.
19. Establishment and characterization of a spontaneously immortalized mouse ameloblast-lineage cell line. A. Nakata, T. Kameda, T. Nagai, K. Ikegami, Y. Duan, K. Terada, T. Sugiyama. *BioChem. Biophys. Res. Commun*. 2003. 308. P. 834–839.
20. Generation of tooth-like structures from integration-free human urine induced pluripotent stem cells. J. Cai, Y. Zhang, P. Liu, S. Chen, X. Wu, Y. Sun, A. Li, K. Huang, R. Luo. *Cell Regen*. 2013. 2. P. 2–6.

21. Growth factors regulate expression of mineral associated genes in cementoblasts. N. E. Saygin, Y. Tokiyasu, W. V. Giannobile, M. J. Somerman. *J. Periodontol.* 2000. 71. P. 1591–1600.
22. Hypoxia increases the expression of enamel genes and cytokines in an ameloblast-derived cell line. R. Sidaly, M. A. Landin, Z. Suo, M. L. Snead, S. P. Lyngstadaas, J. E. Reseland. *Eur. J. Oral Sci.* 2015. 123. P. 335–340.
23. Induction of human keratinocytes into enamel-secreting ameloblasts. B. Wang, L. Li, S. Du, C. Liu, X. Lin, Y. Chen, Y. Zhang. *Dev. Biol.* 2010. 344. P. 795–799.
24. Induction of enamel matrix protein expression in an ameloblast cell line co-cultured with a mesenchymal cell line in vitro. / A. Matsumoto, H. Harada, M. Saito, A. Taniguchi. *In Vitro Cell Dev. Biol. Anim.* 2010. 47. P. 39–44.
25. Innovative Concepts and Recent Breakthrough for Engineered Graft and Constructs for Bone Regeneration: A Literature Systematic Review. F. Inchingolo, D. Hazbilla, A. D. Inchingolo, Malcangi, G.; G. Marinelli, A. Mancini, M. E. Maggiore, I. R. Bordea, A. Scarano, M. Farronato. *Materials.* 2022. 15. P. 1120.
26. Isolation and culture of dental epithelial stem cells from the adult mouse incisor. / M. G. Chavez, J. Hu, K. Seidel K., C. Li, A. Jheon, A. Naveau, O. Horst, O. D. Klein. *J. Vis. Exp.* 2014. 87. P. 51266.
27. Leptin induces odontogenic differentiation and angiogenesis in human dental pulp cells via activation of the mitogen-activated protein kinase signaling pathway. V. A. Ngo, J.-Y. Jung, J.-T. Koh, W.-M. Oh, Y.-C. Hwang, B.-N. Lee. *J. Endod.* 2018. 44. P. 585–591.
28. Local application of Usag-1 siRNA can promote tooth regeneration in Runx2-deficient mice. S. Mishima, K. Takahashi. *Sci Rep* 11. 2021. P. 13674.
29. Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: Their biology and role in regenerative medicine. G. T.-J. Huang, S. Gronthos, S. Shi. *J. Dent. Res.* 2009. 88. P. 792–806.
30. Mesenchymal stem cells: Paradoxes of passaging. E. H. Javazon, K. J. Beggs, A. W. Flake. *Exp. Hematol.* 2004. 32. P. 414–425.
31. Mesenchymal Stem Cells Secretome: Current Trends and Future Challenges. F. G. Teixeira, A. J. Salgado. *Neural Regen. Res.* 2020. 15. P. 75–77.
32. Progress in the Use of Dental Pulp Stem Cells in Regenerative Medicine / E. Anitua, M. Troya, M. Zalduendo. *Cytotherapy.* 2018. 20. P. 479–498.
33. Pulp stem cells: implication in reparative dentin formation. S. Dimitrova-Nakov, A. Baudry, Y. Harichane, O. Kellermann, M. Goldberg. *Journal of Endodontics.* 2014. 40(4). P. S13–S18.
34. Quiescent adult stem cells in murine teeth are regulated by Shh signaling. / Y. Ishikawa, M. Nakatomi, H. Ida-Yonemochi, H. Ohshima. *Cell Tissue Res.* 2017. 369. P. 497–512.
35. Quiescent epithelial cell rests of Malassez can differentiate into ameloblast-like cells. Y. Shinmura, S. Tsuchiya, K. Hata, M. J. Honda. *J. Cell Physiol.* 2008. 217. P. 728–738.
36. Regenerative Strategies in Dentistry: Harnessing Stem Cells, Biomaterials and Bioactive Materials for Tissue Repair. V. R. Umashathy, P. M. Natarajan, B. Swamikannu. *Biomolecules.* 2025 Apr 8. 15(4). P. 546.
37. Telomere Attrition in Human Dental Pulp Stem Cells: Implications for Regenerative Therapy. J. Mokry. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021. 23(7). P. 3675.
38. The Mesenchymal Stem Cell Secretome: A New Paradigm towards Cell-Free Therapeutic Mode in Regenerative Medicine. / P. Kumar, S. Kandoi, R. Misra, S. Vijayalakshmi, K. Rajagopal, R. S. Verma. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2019. 46. P. 1–9.
39. Therapeutic applications of dental pulp stem cells in regenerating dental, periodontal and oral-related structures. M. E. Grawis, M. A. Saeed, N. Sultan, B. A. Scheven. *World J Meta-Anal.* 2021. 9(2). P. 176–192.
40. The role of bioactive nanofibers in enamel regeneration mediated through integrin signals acting upon C/EBP α and c-Jun. Z. Huang, C. J. Newcomb, Y. Zhou, Y. P. Lei, P. Jr. Bringas, S. I. Stupp, M. L. Snead. *Biomaterials.* 2013. 34. P. 3303–3314.
41. Secretion of immunoregulatory cytokines by mesenchymal stem cells. / D. Kyurkchiev. *World J. Stem Cells.* 2014. 6. P. 552.
42. Skin epithelial cells as possible substitutes for ameloblasts during tooth regeneration. Y. Liu, M. Jiang, W. Hao, W. Liu, L. Tang, H. Liu, Y. Jin; J. *Tissue Eng. Regen. Med.* 2012. 7. P. 934–943.
43. Sonic hedgehog signaling and development of the dentition. M. Seppala, G. Fraser, A. Birjandi, G. Xavier, M. Cobourne. *J. Dev. Biol.* 2017. 5. P. 6.
44. Stem cell and biomaterials research in dental tissue engineering and regeneration. O. V. Horst, M. G. Chavez, A. H. Jheon, T. Desai T, O. D. Klein. *Dent Clin North Am.* 2012 Jul. 56(3). P. 495–520.
45. Wnt/ β -catenin regulates the activity of epiprofin /Sp6, SHH, FGF, and BMP to coordinate the stages of odontogenesis. / M. Aurrekoetxea, I. Irastorza, P. García-Gallastegui, L. Jiménez-Rojo, T. Nakamura, Y. Yamada, G. Ibarretxe, F. J. Unda. *Front. Cell Dev. Biol.* 2016. 4. P. 25.

Дата надходження статті: 14.07.2025

Дата прийняття статті: 15.08.2025

Опубліковано: 14.11.2025