

А.А. Зачеславская
студентка второго курса стоматологического факультета
Одесский медицинский институт
Международного гуманитарного университета,
г. Одесса, Украина

В.А. Малиновский
кандидат биологических наук,
доцент кафедры общей и клинической фармакологии
Одесский медицинский институт
Международного гуманитарного университета,
г. Одесса, Украина

ЛЕЧЕНИЕ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ ПАРОДОНТОЗА

Аннотация. Пародонтоз – это патология тканей пародонта, характеризующаяся первично дистрофическими нарушениями со снижением высоты альвеолярных отростков челюстей и рецессией дёсен при отсутствии воспаления. В обзоре рассматриваются вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики пародонтоза.

Ключевые слова: стволовые клетки, пародонтоз, регенеративная терапия.

Пародонтоз – это патология тканей пародонта, характеризующаяся первично дистрофическими нарушениями. При этой патологии наблюдается генерализованное снижение высоты альвеолярного отростка (альвеолярной части) челюстей, сопровождающееся рецессией десны при отсутствии в ней воспаления. При пародонтозе нарушается кровоснабжение тканей. Возникает их дистрофия, оголяются шейки зубов, увеличиваются щели. Одна десна постепенно возвышается над другой. При этом она не краснеет, не опухает, не кровоточит, а просто медленно разрушается. Пародонтоз редко остается локальным – обычно он затрагивает обе челюсти сразу. Побороть заболевание непросто. Речь идет уже не о местном лечении, а о комплексной терапии.

Пародонт – это комплекс тканей, имеющих генетическую и функциональную общность и служащих опорой для зуба. В состав пародонта входят цемент корня зуба, периодонт, альвеолярная кость и десны.

В причинах возникновения и зарождение болезни пародонтоза ведущее место отводится общим факторам и в первую очередь изменениям сердечно-сосудистой и нервной систем, а также воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды (радиационное, в том числе компьютерное, воздействие; электромагнитное излучение от бытовых и профессиональных приборов, загрязнение окружающей среды отходами производства и др.).

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. 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].

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 опухолевых образований 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.

Стволовые клетки обнаружены также среди соматических клеток организма, включая мезенхимальные стволовые клетки, которые 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.). Мезенхимальные стволовые клетки, выделенные из тканей челюстно-лицевой области, включают стволовые клетки пульпы зуба, выпавших молочных зубов, зубодесневого сосочка зубного фолликула, периодонтальной связки, десны, слизистой полости рта, костного мозга плоских костей челюстно-лицевой области надкостницы, слюнных желез [2–5]. Мезенхимальные стволовые клетки могут быть использованы для восстановления дефектов костной ткани десны и альвеолярного отростка [3]. Важно отметить, что использование мезенхимальных стволовых клеток не противоречит этическим нормам. Таким образом, эти клетки являются потенциальными кандидатами для регенеративной терапии.

Особенно интересным для стоматологов представляется тот факт, что потенциальным источником стволовых клеток с высокой клоногенной и пролиферативной активностью являются зубные и пародонтальные ткани. И, что особенно важно, ряд этих клеток (стволовые клетки пульпы зуба, стволовые клетки выпавших молочных зубов, стволовые клетки зубодесневого сосочка) можно получить во время рутинных стоматологических процедур (например, экстракция зуба) [3]. Наиболее изученный вид клеток – это стволовые клетки пульпы зуба.

В настоящее время лечение воспалительно-деструктивных заболеваний тканей пародонта направлено на устранение основного причинного фактора – зубного налёта микробной этиологии. При этом комплекс терапевтических мер включает: контроль образования зубного налёта, использование для лечения антимикробных препаратов, противовоспалительных средств местного и общего действия, совершенствование хирургических методов устранения инфекционно-деструктивного очага в пародонте [1; 4].

К частым случаям патологии пародонта относятся заболевания периодонта, которые при отсутствии своевременной и эффективной терапии могут приводить к деструкции всех элементов прикрепляющего аппарата зуба альвеолярной кости, цемента, связки периодонта и десны [3]. В норме перечисленные ткани обладают крайне низкой способностью к регенерации, что обуславливает необходимость разработки эффективных методов лечения заболеваний периодонта.

Одним из вариантов решения проблемы увеличения скорости и эффективности регенерации сложных структур (например, элементов прикрепляющего аппарата зуба) может оказаться метод, основанный на использовании мезенхимальных стволовых клеток. В этом направлении активно проводятся исследования на разных видах животных, а полученные при этом результаты носят позитивный характер. В частности, изучаются процессы регенерации тканей периодонта с применением различных имплантируемых материалов [7].

Впервые соматические стволовые клетки (СК), способные к разным типам дифференциации, были выделены из кроветворных органов: гемопоэтические клетки из селезенки и мезенхимальные стволовые клетки из костного мозга (МСККМ) [13]. Известно, что МСККМ могут дифференцироваться в клетки соединительной, костной, жировой, мышечной, хрящевой и эндотелиальной тканей, а также в клетки тканей почек, легкого, печени и нейрональную ткань. Первый метод выделения МСККМ был основан на их адгезии к пластиковой поверхности, в отличие от гемопоэтических стволовых клеток. Современные более сложные методики обеспечивают отбор клеток по наличию или отсутствию специфических маркеров, используемых для оценки потенциала стволовых клеток к дифференциации. Гомогенную популяцию стволовых клеток, в соответствии с наличием (положительный отбор) или отсутствием (отрицательный отбор) специфических маркеров, получают с помощью иммуномагнитной сепарации и проточной цитометрии. Однако поскольку многие краниофациальные структуры (костная и сосудистая ткани, связочный аппарат) состоят из разных типов клеток, более общий пул мезенхимальных стволовых клеток может быть более полезным, нежели узкоспециализированные клетки.

Основными ограничениями широкого применения МСККМ для репаративной медицины являются инвазивность процедуры взятия исходного материала и количество выделяемых клеток. При биопсии костного мозга может быть получено крайне малое количество мезенхимальных стволовых клеток

(1 из 104-106). Несмотря на это, данные клетки являются наиболее исследованными и удобными при использовании для регенерации костной ткани по сравнению со стволовыми клетками из других источников [10].

Было установлено, что жировая ткань может являться альтернативным источником получения мезенхимальных стволовых клеток. Из преимуществ жировой ткани, как источника для наработки стволовых клеток, следует отметить: легкость получения исходного материала и минимальную инвазивность процедуры липосакции; возможность получения большого количества клеток, которые не утрачивают способности пролиферации и дифференциации после замораживания; отсутствие отрицательного влияния возраста донора на потенциальные возможности клеток ASC (adipogenic stem cells) к пролиферации и дифференциации [11]. В многочисленных исследованиях *in vitro* показано, что ASC способны *in vitro* дифференцироваться в клетки костной, хрящевой, жировой, мышечной, эндотелиальной и нейрональной тканей [14].

Не менее перспективно применение мезенхимальных стволовых клеток и в целях практической стоматологии. В этом направлении специалистами многих стран проводятся разноплановые исследования. Например, авторами ряда работ высказано предположение о том, что ASC могут ускорять регенерацию тканей периодонта. В модельных исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что ASC, помещенные на используемые в стоматологии материалы (каркасы из титана, гидроксиапатита, коллагена и PLGA), обладают способностью дифференцироваться в клетки костной и хрящевой тканей [6; 12]. Продемонстрировано наличие в пульпе зуба клеток-предшественников, пролиферация которых активируется при повреждении зуба и которые могут дифференцироваться в одонтобласты, обеспечивая регенерацию дентина. Из пульпы зуба человека выделена клоногенная популяция клеток, получивших название стволовые клетки пульпы зуба (DPSC). Показано, что эти клетки расположены преимущественно впериваскулярной области пульпы, откуда они могут мигрировать в область повреждения. В экспериментах *in vitro* установлено, что клетки DPSC обладают большей способностью к пролиферации по сравнению с МСККМ и сохраняют её после продолжительного субкультивирования [9]. Как полагают авторы работ, это может быть связано с высоким уровнем экспрессии медиаторов клеточного цикла, таких как циклин-зависимая-киназа-6 и инсулиноподобный фактор роста. В экспериментах *in vitro* было показано, что DPSC способны образовывать плотные кальцифицированные узелки. Причем в ряде работ было продемонстрировано, что DPSC, отобранные по наличию STRO-1, обладают способностью к адипогенной, нейрогенной, миогенной и хондрогенной дифференциации под действием соответствующей индукции. Способность DPSC к одонтогенной, адипогенной и миогенной дифференциации была показана также в экспериментах *in vivo* на экспериментальных животных. В нескольких работах было показано, что культуры DPSC могут содержать мультипотентные стволовые клетки нервного валика (NCSC), способные к дифференциации в различные линии клеток нервного валика, включая меланоциты [8]. Таким образом, приведенные выше факты свидетельствуют в пользу перспективности применения стволовых клеток в разработке репаративных технологий для практической стоматологии, в частности восстановительной терапии тканей периодонта, откуда можно сделать следующие 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безрукова И.В., Грудянов А.И. Классификация агрессивных форм воспалительных заболеваний пародонта. Стоматология. 2001. № 5. С. 45–46.

2. Грудянов А.И. Фролова О.А. Заболевания пародонта и меры их профилактики. Лечащий врач. 2001. № 4. С. 3–5.
3. Иванов В.С. Заболевания пародонта. М.: МИА, 2001. 300 с.
4. Курякина Н.В. Заболевания пародонта. М.: Медкнига, 2005. 43 с.
5. Кузьмина Э.М. Профилактика стоматологических заболеваний. М.: Поли Медиа Пресс, 2001. 216 с.
6. Петров Ю.В., Ткач Т.М. Клиника, диагностика, лечение пародонтита. Самара: Медицина, 2005. 53 с.
7. Bellone G., Scirelli T., Emanuelli G. Osteo-promoting activity of OSTEOPLANT ANGIOSTAD in vitro. MinervaStomatol. 2008. V. 57, № 4. P. 98–109.
8. Benatti B.B., Silverio K.G., Casati M.Z. et al. Physiological features of periodontal regeneration and approaches for periodontal tissue engineering utilizing periodontal ligament cells // J. Biosci. Bioeng. 2007. V. 103. P. 1–6.
9. Bossolasco P., Corti S., Strazzer S. et al. Skeletal muscle differentiation potential of human adult bone marrow cells. Exp. Cell Res. 2004. V. 295. P. 66–78.
10. Buser D., Hoffmann B., Bernard J.P. et al. Evaluation of filling materials in membraneprotected bone defects. A comparative histomorphometric study in the mandible of miniature pigs. Clin. Oral. Implants Res. 1998. V. 9. P. 131–137.
11. De Ugarte D.A., Morizono K., Elbarbary A. et al. Comparison of multilineage cells from human adipose tissue and bone marrow. Cells Tissues Organs. 2003. V.174, № 3. P. 101–109.
12. D'Ippolito G., Schiller P.C., Ricordi C. et al. Age-related osteogenic potential of mesenchymal stromal stem cells from human vertebral bone marrow // J. Bone Miner Res. 1999. V. 14. P. 22–25.
13. Forte G., Minieri M., Cossa P. et al. epatocyte growth factor effects on mesenchymal stem cells: proliferation, migration, and differentiation. Stem Cells. 2006. V. 24. P. 23–33.
14. Gestrelus S., Lyngstadaas S. P., ammarstrom L. Emdogain-periodontal regeneration based on biomimicry. Clin. Oral. Investig. 2000. V. 4. P. 120–128.

О.О. Зачеславська, В.О. Малиновський. Лікування стовбуровими клітинами пародонтозу. – Стаття.

Анотація. Пародонтоз – це патологія тканин пародонта, що характеризується первинно дистрофічними порушеннями зі зниженням висоти альвеолярних відростків щелеп і рецесією ясен за відсутності запалення. В огляді розглядаються питання етіопатогенезу, клініки, діагностики, лікування і профілактики пародонтозу.

Ключові слова: стовбурові клітини, пародонтоз, регенеративна терапія.

A. Zacheslavskaya, V. Malinovskii. Stem cell therapy of periodontal disease. – Article.

Summary. Periodontal disease is pathology of periodontal tissues, characterized by primary dystrophic disorders with decrease in height of alveolar processes of jaws and gums recession in absence of inflammation. The review deals with issues of etiopathogenesis, clinic, diagnosis, treatment and prevention of periodontal disease.

Key words: stem cells, periodontal disease, regenerative therapy.