

УДК 616.311.2-073.756.8-08: 602.9-092.4-036.8

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

Рубникович С. П.<sup>1,2</sup>, Денисова Ю. Л.<sup>1</sup>, Кузьменко Е. В.<sup>2</sup>,  
Андреева В. А.<sup>2</sup>, Хомич И. С.<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет»,  
3-я кафедра терапевтической стоматологии; <sup>2</sup>ГУО «Белорусская  
медицинская академия последипломного образования»,  
кафедра ортопедической стоматологии и ортодонтии с курсом  
детской стоматологии, г. Минск, Республика Беларусь*

**Введение.** В статье представлены результаты анализа клинко-рентгенологических и морфологических изменений в тканях периодонта у экспериментальных животных (ЭЖ) при использовании мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ).

**Цель исследования** — разработать модель экспериментального периодонтита и установить характер клинко-рентгенологических и морфологических изменений в тканях периодонта при применении биомедицинского клеточного продукта на основе МСК ЖТ.

**Объекты и методы.** Объектами исследования были 45 кроликов, у которых в области межкорневой перегородки центральных резцов нижней челюсти были сформированы костные дефекты (КД), которые заполняли материалом в соответствии с запланированным методом лечения. Клинические и рентгенологические изменения оценивали на 14 сутки, через 1 и 2 месяца после оперативного вмешательства. После выведения ЭЖ из эксперимента проводили морфометрический анализ патогистологических микропрепаратов.

**Результаты.** Характер восстановительного процесса в тканях периодонта у ЭЖ, у которых применяли коллагеновые мембраны со взвесью культур аллогенных остеоиндуцированных МСК ЖТ и мембраны с взвесью смеси культур аллогенных МСК ЖТ и аллогенных остеоиндуцированных МСК ЖТ в соотношении 1:1, был наиболее выраженным.

**Заключение.** Разработанная модель экспериментального периодонтита у ЭЖ позволяет воспроизводить признаки деструкции костной ткани и оценивать интенсивность восстановительного процесса при применении различных подходов к лечению.

**Ключевые слова:** мезенхимальные стволовые клетки; конусно-лучевая компьютерная томография; минеральная плотность костной ткани; регенерация костной ткани.

## MESENCHYMAL STEM CELL APPLICATION FOR THE RESTORATION OF BONE TISSUE

Rubnikovich S. P.<sup>1,2</sup>, Denisova Y. L.<sup>1</sup>, Kuzmenko E. V.<sup>2</sup>,  
Andreeva V. A.<sup>2</sup>, Khomich I. S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Belarusian State Medical University, 3rd Department of Therapeutic Dentistry;*

<sup>2</sup>*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,  
Department of Orthopedic Dentistry and Orthodontics with a Course  
of Pediatric Dentistry, Minsk, Republic of Belarus*

**Introduction.** The article presents the results of the analysis of clinical, roentgenological and morphological changes in periodontal tissues in experimental animals (EA) using adipose tissue mesenchymal stem cells (MSCs AT).

**Objective.** To develop a model of experimental periodontitis in EA and to establish the characteristics of clinical, roentgenological and morphological changes in periodontal tissues when using a biomedical cell product based on MSCs AT.

**Objects and methods.** The objects of the study were 45 rabbits in which bone defects (BD) were formed in the area of the inter-root septum of the lower jaw central incisors. BD were filled with material in accordance with the planned treatment method. Clinical and roentgenological changes were evaluated on the 14th day, 1 and 2 months after surgery. After ejection from the experiment, morphometric analysis of histological preparations was performed.

**Results.** The characteristics of the regenerative process in periodontal tissues in EA, in which collagen membranes with a suspension of cultures of allogeneic osteoinduced MSCs and membranes with a suspension of a mixture of cultures of allogeneic MSCs and allogeneic osteoinduced MSCs in a ratio of 1:1 were used, were the most pronounced.

**Conclusion.** The developed model of experimental periodontitis in EA allows reproducing signs of bone tissue destruction and assessing the intensity of the recovery process when applying various treatment approaches.

**Keywords:** mesenchymal stem cells; cone beam computed tomography; bone mineral density; bone regeneration.

**Введение.** В настоящее время активно исследуется способность тканей периодонта к регенерации при применении различных материалов [1, 3–5]. Для увеличения остеоиндуктивного потенциала целесообразно сочетать применение мембран с агентами, способствующими регенерации [2, 5]. Проводимые в настоящее время исследования свидетельствуют о высокой способности МСК ЖТ запускать и оптимизировать восстановительные процессы в тканях периодонта, а также секретировать факторы, стимулирующие резидентные клетки-предшественники [1, 4, 5], что значительно повышает эффективность проводимого лечения [1–3].

**Цель исследования** – разработать модель экспериментального периодонтита и установить характер клинико-рентгенологических и морфологических изменений в тканях периодонта при применении биомедицинского клеточного продукта на основе МСК ЖТ.

**Объекты и методы.** Объектами исследования были 45 кроликов обоего пола породы Шиншилла. Под общим обезболиванием всем ЭЖ в области межкорневой перегородки центральных резцов нижней челюсти с вестибулярной стороны с помощью фрезы сформированы костные дефекты (КД) шириной 2 мм и глубиной 5 мм. ЭЖ разделены на 5 однородных групп: контрольную (9 ЭЖ) и 4 опытные (по 9 ЭЖ в каждой). В контрольной серии подготовленный КД заполняли кровяным сгустком, в I серии – пористой мембраной на основе костного коллагена, во II серии – мембраной с иммобилизованными на ней 50 тыс. аллогенными МСК ЖТ, в III серии – мембраной с иммобилизованными на ней 50 тыс. аллогенными остеоиндуцированными МСК ЖТ, в IV серии – мембраной со смесью из 25 тыс. аллогенных МСК ЖТ и 25 тыс. аллогенных остеоиндуцированных МСК ЖТ. После заполнения сформированных КД на операционные раны накладывали швы.

Клинические и рентгенологические изменения оценивали на 14 сутки, через 1 и 2 месяца после оперативного вмешательства. Плотностные характеристики костной ткани оценивали путем анализа изображений, полученных с помощью конуснолучевого компьютерного томографа, и выражали в условных единицах Хаунсфилда (НУ). По истечении срока наблюдения ЭЖ контрольной и опытных серий выводили из эксперимента с соблюдением принципов биоэтики в соответствии со стандартами GLP. Проводили забор костно-периодонтальных блоков челюстей ЭЖ, содержащих зубы и ткани периодонта. После соответствующей подготовки анализ микропрепаратов и из-

готовление микрофотографий проводили с помощью микроскопов Axio Imager («Zeiss») и DMLS с программным обеспечением («Leica», Германия).

**Результаты.** Процессы костной регенерации, наблюдаемые во II–IV сериях, проходили более активно, чем в контрольной и I опытной сериях, на что указывало значительное сокращение размеров сформированных КД до  $0,65 \pm 0,05$  мм,  $0,45 \pm 0,11$  мм и  $0,52 \pm 0,09$  мм, то есть 61,3%, 73,2% и 69,1%, соответственно ( $p < 0,001$ ).

Значения коэффициента абсорбции костной ткани у ЭЖ I опытной серии на 24,8% выше, чем у ЭЖ контрольной серии ( $p < 0,01$ ). Денситометрические показатели, наблюдаемые в III и IV сериях, достоверно выше, чем во II ( $p < 0,05$ ). При этом значимых отличий между показателями минеральной плотности восстановленной в области пострезекционного дефекта костной ткани в III и IV сериях не установлено ( $p > 0,05$ ).

Через 2 месяца после оперативного вмешательства у ЭЖ III и IV серий минеральная плотность восстановленной костной ткани достигла показателей, характерных для интактной кости.

Процессы восстановления костной ткани у ЭЖ, у которых замещение сформированных дефектов выполняли с использованием МСК ЖТ, проходили активнее, чем у ЭЖ контрольной и I серий. Минеральная плотность восстановленной костной ткани у ЭЖ, которым применяли остеоиндуцированные МСК ЖТ, а также смесь культур МСК ЖТ и остеоиндуцированных МСК ЖТ, была значимо выше, чем в серии, в которой использовали недифференцированные МСК ЖТ.

При применении остеоиндуцированных МСК ЖТ сроки регенерации КД сокращаются по сравнению с МСК ЖТ, что выражается в более раннем заполнении просвета дефекта наряду с мышечной тканью рыхлой волокнистой соединительной тканью с участками фиброретикулярной остеогенной ткани, формировании очагов грануляций и выраженной сосудистой реакции ткани костного дефекта.

Применение смеси МСК ЖТ и остеоиндуцированных МСК ЖТ в пропорции 1:1 сокращает сроки регенерации костного дефекта по сравнению с МСК ЖТ и остеоиндуцированными МСК ЖТ, что выражается в заполнении дефекта костной ткани наряду с мышечной тканью фиброретикулярной остеогенной через 1 месяц после оперативного вмешательства. Через 2 месяца в зоне дефекта отмечается начало

формирования костных балок, что свидетельствует о более полноценной остеорегенерации, чем при заживлении под кровяным сгустком.

**Заключение.** Разработанная модель экспериментального периодонтита у животных позволяет воспроизводить признаки деструкции костной ткани и оценивать интенсивность восстановительного процесса при применении различных подходов к лечению. На основании данных рентгенологического анализа минеральной плотности костной ткани и морфологического исследования костного дефекта можно сделать вывод, что применение коллагеновых мембран с аллогенными остеоиндуцированными МСК ЖТ и мембран со взвесью смеси культур аллогенных МСК ЖТ и аллогенных остеоиндуцированных МСК ЖТ в пропорции 1:1 позволяет оптимизировать сроки регенерации костной ткани и достичь высоких показателей ее восстановления.

#### **Литература.**

1. Клеточные технологии в лечении пациентов с рецессией десны / С. П. Рубникович [и др.]. – Минск : Беларус. навука, 2019. – 199 с.
2. Применение клеточных биотехнологий в лечении рецессии десны / С. П. Рубникович [и др.] // *Стоматолог.* – 2019. – № 2. – С. 50–55. doi: 10.32993/stomatologist.2019.2(33).7
3. Рубникович, С. П. Костные трансплантаты и заменители для устранения дефектов и аугментации челюстных костей в имплантологии и периодонтологии / С. П. Рубникович, И. С. Хомич // *Стоматолог.* – 2014. – № 1. – С. 77–86.
4. Bottino, M. C. Membranes for periodontal regeneration – a materials perspective / M. C. Bottino, V. Thomas // *Front. Oral Biol.* – 2015. – Vol. 17. – P. 90–100. doi: 10.1159/000381699
5. Long-term results of guided tissue regeneration therapy with nonresorbable and bioabsorbable barriers. IV. A case series of infrabony defects after 10 years / V. Pretzl [et al.] // *J. Periodontol.* – 2008. – Vol. 79, N 8. – P. 1491–1499. doi: 10.1902/jop.2008.070571