

ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДІВ ТКАНИННОЇ ІНЖЕНЕРІЇ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦІЇ ПЕРІОДОНТУ

Сулим Юрій Васильович,

Кандидат медичних наук,
доцент кафедри терапевтичної стоматології

Петришин Ольга Андріївна

Кандидат медичних наук,
доцент кафедри терапевтичної стоматології

Бучковська Анна Юріївна

Кандидат медичних наук,
доцент кафедри терапевтичної стоматології

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Класичний алгоритм лікування пародонтиту включає видалення зубних відкладень та місцевий контроль запалення, кюретаж пародонтальних кишень, а також підтримуючу терапію у тому числі з використанням засобів тривалої дії та спеціальних систем доставки ліків [1,2,3,4,5]. Ці методи терапії покликані мінімізувати симптоми та запобігти прогресуванню та рецидивам захворювання, але, на жаль, не можуть відновити втрачене прикріплення м'яких тканин пародонта до зуба.

Існують дві стратегії регенерації пародонту: керована регенерація тканин (GTR) та методи тканинної інженерії. Стратегія тканинної інженерії використовує стовбурові клітини-попередники, каркаси та біологічно активні молекули для побудови біоміметичних систем з метою індукції утворення нових тканин [6,7,8]. Залежно від того, чи використовуються біоматеріали, стратегія тканинної інженерії для регенерації пародонта може бути класифікована на безкаркасний і каркасний підходи.

При розробці каркасоутворюючих носіїв для регенерації пародонту необхідно враховувати багато аспектів. Це склад, структура, архітектура та зручність використання (можливість введення шляхом ін'єкції). Загалом, матеріали каркасу повинні імітувати склад позаклітинної матриці (ECM) тканини пародонту, тобто відтворювати її мікроскопічну будову. Оскільки пародонт складається з цементу, періодонтальної зв'язки (PDL), альвеолярної кістки та ясен, конструкція каркасу для кожного з компонентів відрізняється.

Каркас повинен забезпечувати структурне керівництво для формування тканини пародонта з належною будовою. Наприклад, якщо ECM PDL складається з нановолокнистої сітки, то застосовуваний каркас мусить імітувати її природню архітектуру. Каркас для регенерації PDL повинен забезпечити біофізичну організацію для регенерації відповідно орієнтованих волокон періодонта. Відновивши належну структуру, регенований пародонт може виконувати функції опори зуба і нести повноцінне оклюзійне навантаження. Низка каркасів для регенерації PDL були виготовлені у вигляді нановолоконних матриць для імітації архітектури позаклітинної будови

періодонтальної зв'язки. Нановолоконні каркаси забезпечували подібне середовище для полегшення фібробластичної диференціації та експресії відповідних маркерів [9,10]. Структура періодонтальної зв'язки характеризується певним напрямком колагенових волокон, тому імітація розташування волокон у каркасі є критично важливою для подальшої регенерації періодонта. Для індукції вирівнювання волокон періодонтальної зв'язки було розроблено декілька методик, таких як електроспінінг та використання каналних каркасів. Електроспінінг – це простий метод виготовлення орієнтованих матриць, який показав, що правильно вишикувані волокна керують положенням клітин і напрямком колагенових волокон на поверхні матриць [11]. Метод електроспінінгу, однак, контролює лише орієнтацію клітин на поверхні матриці. Канальновмісний каркас є альтернативною конструкцією для правильної орієнтації клітин періодонтальної зв'язки і волокон у тривимірному просторі [12]. В іншому дослідженні були розроблені 3D-друковані мікроканалні каркаси для індукції часткового вирівнювання волокон [13]. Однак результати *in vivo* показали, що волокна відкладалися не всередині каналів, а паралельно поверхні дентину [12]. Завдяки впровадженню мікротехнологій у виготовлення каркасів, були виготовлені каркаси з різними мікровізерунками та розмірами (шириною та глибиною), які були протестовані на здатність формування побудованої тканини [14].

З огляду на те, що напрямок волокон періодонтальної зв'язки у різних групах відрізняється, був запропонований також ліофілізаційний каркас, який імітував напрямок волокон апікальної, горизонтальної та косої груп волокон [15]. Однак жодні дані *in vitro* або *in vivo* не довели ефективність цього каркасу. В іншому дослідженні використовувався процес 3D-друку для створення структури мікроканалок, яка контролювала орієнтацію клітин під паралельним (0°), косим (45°) або перпендикулярним (90°) кутами. Аналогічно, результати *in vivo* не підтвердили ефективну направляючу функцію такого каркасу [16].

Крім реконструкції структури PDL, ще одним важливим питанням, яке слід розглянути, є функціональна регенерація періодонту. В організмі PDL безперервно піддається механічному навантаженню, спричиненому оклюзійною силою. Дослідження *in vitro* показало, що клітини PDL чутливо реагують на механічний стрес для проліферації та диференціювання, а також підвищують експресію маркерів, таких як періостин і тенасцин. Після того, як клітини PDL були піддані механічному стресу на вирівняних фіброзних каркасах і трансплантовані в дефект премаксиллярного пародонту щурів, гістологічні результати показали більш упорядковане утворення PDL-подібної фіброзної тканини, що свідчить про вплив механічного стимулу на регенерацію волокон [10]. Однак ця модель механічного впливу *ex vivo* навряд чи може точно імітувати складний механічний вплив *in vivo*.

Враховуючи, що PDL прикріплена до цементу кореня та альвеолярної кістки, регенерація лише зв'язки не є достатньою для повноцінного виконання її функції, репарація цементу та альвеолярної кістки також повинні бути враховані при проектуванні каркасів для відновлення пародонту. Тому для

регенерації пародонту часто використовують багатошаровий каркас цемент-періодонт-альвеолярна кістка.

Загальний підхід до тканинної інженерії полягає в поєднанні каркасу, клітин і біологічно активних молекул (лікарських препаратів і факторів росту) для індукції регенерації тканин. Серед них біологічно активні молекули контролюють перебіг запального процесу, стимулюють вроджену регенеративну здатність і подають сигнали для формування тканин.

Список літератури:

1. Сулим Ю.В. Застосування стоматологічних плівок у клініці терапевтичної стоматології // Actual aspects of development in the context of globalization. Abstracts of IX International Scientific and Practical Conference. Florence, Italy 2020. – Pp. 184–186.
2. Sulym Y., Petryshyn O. Use of the local drug delivery systems with antibiotics in the therapy of periodontitis. Review // Trends and directions of development of scientific approaches and prospects of integration of Internet technologies into society. Abstracts of VI International Scientific and Practical Conference. Stockholm, Sweden 2021. Pp. 278-282.
3. Сулим Ю.В. Застосування медикаментозних засобів тривалої дії для лікування пародонтита / Ю.В. Сулим, О.А. Петришин // Сучасна стоматологія. – 2021. – №1. – С. 48 – 54
4. Сулим Ю.В., Петришин О.А. Перспективи застосування лікувальних засобів тривалої дії у терапії пародонтитів // Theoretical foundations for the implementation and adaptation of scientific achievements in practice. Abstracts of XXII International Scientific and Practical Conference. Helsinki, Finland 2020.
5. Сулим Ю.В., Петришин О.А. Багатокомпонентні системи достачання препаратів у лікуванні пародонтиту. Proceedings of the XVI International Scientific and Practical Conference. Prague, Czech Republic. 2023. Pp. 292-296.
6. Сулим Ю.В., Петришин О.А. Перспективи та досягнення регенерації пародонта // Modern and global methods of the development of scientific thought. Proceedings of the V International Scientific and Practical Conference. Florence, Italy. 2022. Pp. 318-321.
7. Сулим Ю.В., Петришин О.А. Порівняльна оцінка біоматеріалів для регенерації пародонту. Proceedings of the V International Scientific and Practical Conference. Stockholm, Sweden. 2023. Pp. 335-340.
8. Сулим Ю.В., Петришин О.А. Використання методів тканинної інженерії для регенерації пародонту. Proceedings of the XII International Scientific and Practical Conference. Florence, Italy. 2023. Pp. 192-197.
9. M. Nivedhitha Sundaram, *et al.* Bilayered construct for simultaneous regeneration of alveolar bone and periodontal ligament. J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater., 104 (4) (2016), pp. 761-770
10. J.H. Kim, *et al.* Dynamic mechanical and nanofibrous topological combinatory cues designed for periodontal ligament engineering. PloS One, 11 (3) (2016), Article e0149967

11. W. Jiang, *et al.* Incorporation of aligned PCL-PEG nanofibers into porous chitosan scaffolds improved the orientation of collagen fibers in regenerated periodontium. *Acta Biomater.*, 25 (2015), pp. 240-252
12. C.H. Park, *et al.* Biomimetic hybrid scaffolds for engineering human tooth-ligament interfaces. *Biomaterials*, 31 (23) (2010), pp. 5945-5952
13. C.H. Park, *et al.* Tissue engineering bone-ligament complexes using fiber-guiding scaffolds. *Biomaterials*, 33 (1) (2012), pp. 137-145
14. S.P. Pilipchuk, *et al.* Integration of 3D printed and micropatterned polycaprolactone scaffolds for guidance of oriented collagenous tissue formation in vivo. *Adv Healthc Mater*, 5 (6) (2016), pp. 676-687
15. C.H. Park, *et al.* Spatiotemporally controlled microchannels of periodontal mimic scaffolds. *J. Dent. Res.*, 93 (12) (2014), pp. 1304-1312
16. C.H. Park, *et al.* 3D printed, microgroove pattern-driven generation of oriented ligamentous architectures. *Int. J. Mol. Sci.*, 18 (9) (2017)