

УДК 616.314-02

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-1-11-16



Морфогенетические и ростовые факторы в механизмах повреждения дентино-пульпарного комплекса и периодонта

С.С. Едранов, С.Г. Калининченко, Н.Ю. Матвеева, И.В. Ковалёва

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Морфогенетические и ростовые молекулы – ключевые участники репаративного дентиногенеза – определяют жизнеспособность дентино-пульпарного комплекса (ДПК), периодонта и зубодесневое соединение. Они секретируются в микрососудах, нервных волокнах и соединительнотканых клетках пульпы зуба, оказывая гомеостатическое влияние на ближайшее окружение. В обзоре суммированы данные по локализации факторов роста и сигнальным механизмам, которые контролируют гистогенез и репаративные процессы в ДПК. Указывается особое значение этих факторов в регуляции провоспалительных и иммунокомпетентных клеток при кариесе, пародонтите и остеоиндуктивных процессах в альвеолярном отростке. Исследование ростовых молекул имеет решающее значение в разработке новейших клинических стратегий, направленных на поддержание жизнеспособности ДПК и интеграции искусственных материалов при восстановлении тканей зуба.

Ключевые слова: дентиногенез, периодонт, дентино-пульпарный комплекс, ростовые молекулы

Поступила в редакцию: 22.01.24. Получена после доработки: 26.01.24. Принята к публикации: 21.02.24

Для цитирования: Едранов С.С., Калининченко С.Г., Матвеева Н.Ю., Ковалёва И.В. Морфогенетические и ростовые факторы в механизмах повреждения дентино-пульпарного комплекса и периодонта. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;1:11–16. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-11-16

Для корреспонденции: Матвеева Наталья Юрьевна – д-р мед. наук, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр. Острякова, 2); ORCID: 0000-0003-0844-7950; e-mail: nymatveeva@mail.ru

Morphogenetic and growth factors in damaging to the dentin-pulp complex and periodontium

S.S. Edranov, S.G. Kalinichenko, N.Yu. Matveeva, I.V. Kovaleva

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Morphogenetic and growth molecules, a key participant in reparative dentinogenesis, determine viability of the dentin-pulp complex (DPC), periodontium and dentogingival junction. They are secreted in microvessels, nerve fibers and connective tissue cells of the dental pulp, exerting homeostatic influence on the immediate surrounding. The present paper reviews the data on the localization of growth factors and signaling mechanisms that control histogenesis and reparative processes in the DPC. The paper points out the significance of these factors in the regulation of proinflammatory and immunocompetent cells in caries, periodontitis and osteoinductive processes in the alveolar outgrowth. The study of growth molecules appears crucial in the development of the latest clinical strategies to maintain the viability of the DPC and to integrate artificial materials in dental tissue restoration.

Keywords: dentinogenesis, periodontium, dentin-pulp complex, growth molecules

Received 22 January 2024; Revised 26 January 2024; Accepted 21 February 2024

For citation: Edranov S.S., Kalinichenko S.G., Matveeva N.Yu., Kovaleva I.V. Morphogenetic and growth factors in damaging to the dentin-pulp complex and periodontium. *Pacific Medical Journal*. 2024;1:11–16. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-11-16

Corresponding author: Natalya Yu. Matveeva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave, Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0000-0003-0844-7950; e-mail: nymatveeva@mail.ru

Клетки дентино-пульпового комплекса (ДПК) поддерживают гомеостаз внутреннего пространства зуба, участвуют в организации воспаления и репаративных процессов при травме. Общая реакция зуба на повреждение представляет результат сложного взаимодействия клеток собственно пульпы, дентина, десны и циркулирующих иммунцитов [1–4]. Повреждению пульпы неизменно предшествуют деминерализация эмали и деградация дентина. Этому способствует, в частности, трубчатая структура дентина, повышающая прохождение бактериальных метаболитов. При этом

продукты разрушения тканей зуба диффундируют вдоль дентинных канальцев и вызывают воспалительную реакцию пульпы [2, 5]. Даже при ограниченном некрозе и легких травмах десны клетки пульпы проявляют определенную степень компенсаторной реактивности. Особую проблему в клинике представляет инфицирование самой пульпы зуба, смещающее баланс любых регенеративных процессов в ДПК.

Реакция пульпы на повреждение включает местное воспаление и активацию иммунцитов, вызывающих в отдельных случаях и более сложные системные

иммунные ответы (рис. 1). Хотя роль бактерий в воспалении пульпы является общепризнанной, взаимодействие иммунных и провоспалительных компонентов здесь остается дискуссионным ввиду структурной специфики тканей зуба [2]. Иммунологический надзор в ДПК осуществляют Т- и В-лимфоциты и макрофаги [5, 6]. Сигнальным активатором иммунного каскада при пульпите считают Т-лимфоциты, увеличение числа которых коррелирует с глубиной воспалительного поражения [7, 8].

Развитие иммунного воспаления неизменно скажется на состоянии дентина. После завершения первичного дентиногенеза и образования зубов одонтобласты находятся в стадии относительного покоя и делятся нечасто. Однако повреждение дает старт их пролиферативной активности. Этот репаративный дентиногенез обеспечивает дентинный «мостик» в местах воздействия на пульпу. Образование дентинного «мостика» возникает после гибели предсуществующих одонтобластов и требует дифференцировки новых поколений одонтобластоподобных клеток из стволовых предшественников пульпы [9, 10]. Однако при кариесе бактериальное раздражение и воспалительные цитотоксины могут блокировать репаративный дентиногенез [2, 3]. Легкая травма зуба, например ранний кариес, не вызывает гибель одонтобластов, а, напротив, стимулирует их к секреции третичного (реактивного) дентина. Последний формирует барьер между ДПК и фокусом повреждения и не связан с мобилизацией стволовых клеток [10, 11].

Ростовые факторы – ключевые молекулы, отвечающие за межклеточную коммуникацию после зубной травмы. Они накапливаются в дентине и пульпе, играют центральную роль в регуляции различных

аспектов восстановления клеток, обеспечивая основу механизмов регенерации ДПК. В настоящей работе представлен критический анализ данных о значении ростовых молекул в поддержании этих взаимосвязей и их цитопротективном влиянии при травме и воспалении.

Факторы роста как сигнальные молекулы ДПК

К ростовым факторам относятся пептиды, которые передают сигналы между клетками, функционируют как стимуляторы и/или ингибиторы роста, дифференцировки и выживания клеток при повреждении [12, 13]. Они демонстрируют высокую рецепторную специфичность, могут действовать на конкретные типы клеток, либо проявлять универсальные эффекты на разные мишени [14]. Характерная особенность этих молекул – высокая активность при очень низких концентрациях, обычно оцениваемых в диапазоне пикограмм. В сложной системе регуляции ростовые факторы функционируют в трехмерном пространстве интерстиция, действуя по эндокринному, аутокринному и паракринному механизмам [15, 16]. Конечной целью этого влияния является трансдукция сигнала в клеточное ядро и модификация экспрессии генов, контролирующих пролиферацию, дифференцировку или секреторную активность. Центральным адаптером этих эффектов является мобилизация каскадов фосфоинозитид 3-киназы/протеин киназы B (PI3K/Akt) и протеинкиназы mTOR [17, 18].

Включение ростовых молекул в морфогенез и регенерацию зуба показано во многих исследованиях [4, 10, 16–19]. В период развития эту сигнализацию опосредуют элементы эпителио-мезенхимального зачатка. Ростовые факторы диффундируют через все пространство эмалевого органа и мезенхимального сосочка, контролируют закладку зубов, дифференцировку микрососудов, одонто- и амелобластов, а затем отвечают за секрецию дентина и эмали соответственно [20]. Основным регулятором этих процессов является трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), согласующий пространственное положение одонтобластов и канальцевой системы в пределах дентино-эмалевой границы [21]. Потеря передачи сигналов TGF- β в одонтобластах и мезенхиме, продуцирующей костную ткань, ведет к нарушению роста корня зуба, а также снижает плотность дентинного матрикса и задерживает прорезывания моляра [22]. TGF- β 2 функционирует в тандеме с сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF) и целым семейством костных морфогенетических белков (BMP), которые синхронизируют закладку зубов с остеогенезом в альвеолярных отростках. BMP-2, -3, -4 и -7 активно вовлекаются в инициацию развития корня зуба [6]. Размер корня и зуба в целом регулирует Smad4 – центральный медиатор канонического пути передачи сигналов BMP/TGF- β . Инактивация Smad4 нарушает эпителио-мезенхимальное взаимодействие. В этом случае происходит укорочение корней на фоне дефектов в дифференцировке одонтобластов

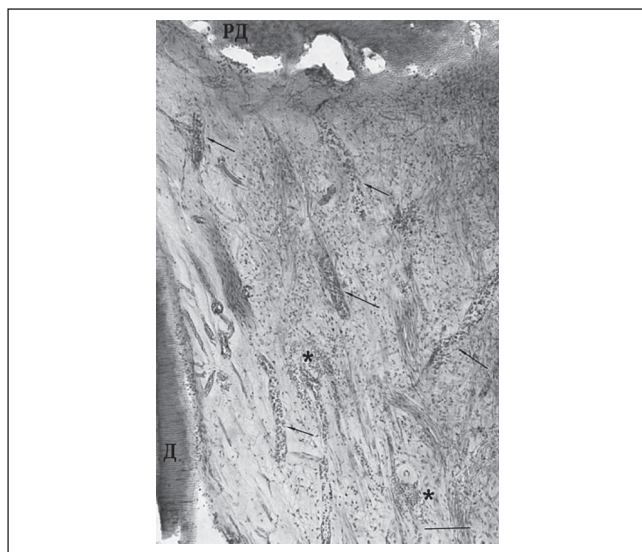


Рис. 1. Пульпа 28-го зуба у пациента с хроническим периодонтитом, кариесом, реактивным пульпитом. В рыхлой соединительной ткани пульпы определяются полнокровные расширенные сосуды (стрелки) и периваскулярные инфильтраты (звездочки). РД – участок разрушенного дентина кариозной полости; Д – интактный дентин. Окраска гематоксилином и эозином. Масштаб: 150 мкм.

и дентиногенезе [23]. Хотя большинство лигандов BMP обнаруживается в дентальной мезенхиме, передача их сигналов через систему Smad4 является необходимым условием на уровне эпителиального корневого влагаллища Гертвига, и именно эта система коммуникаций контролирует дифференцировку одонтобластов и развитие корня зуба [24].

В зрелом зубе возникают сходные процессы сигнализации, обеспечивающие дифференцировку новых поколений одонтобластов в процессах посттравматической регенерации. Таким образом, матрикс дентина содержит «коктейль» из биоактивных молекул с обширным спектром межклеточного взаимодействия. Их главным источником здесь выступают одонтобласты. У человека они экспрессируют все три изоформы TGF (TGF-1, -2 и -3), но только TGF- β 1 специфически взаимодействует с протеогликанами дентина – декорином и бигликаном [13]. Эти молекулярные ассоциации пролонгируют биологическую активность TGF, существенно снижая его инактивацию в межклеточном пространстве.

Активность ростовых молекул в матриксе дентина дополняет их влияние на состояние клеток пульпы зуба, которые синтезируют в основном VEGF, фактор роста фибробластов и TGF- β . Их экспрессию потенцируют воспалительные цитокины и бактериальные экзотоксины [18]. Репаративные процессы в пульпе – это результат суммарной активности факторов роста всех тканевых компонентов зуба.

Факторы роста как медиаторы репаративного процесса в ДПК

Трофические и ростовые факторы всегда высвобождаются из ткани дентина и пульпы при травме альвеолярной кости, повреждении зуба, а также при клинических вмешательствах и восстановительных процедурах (рис. 2).

Обычно триггером процесса выступает деминерализация межклеточного вещества под действием матриксных металлопротеиназ или кислых бактериальных метаболитов [25]. При этом активность связанных с протеогликами изоформ суммируется с эффектом их клеточных и матриксных фракций. В модельных экспериментах показана экскреция факторов роста в присутствии фармакологических агентов на основе этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). Эта возможность не исключена и при использовании адгезивных сред и остеопластических биоматериалов [26]. Например, раствор гидроксид кальция $\text{Ca}(\text{OH})_2$, широко применяемый в эндодонтии, дает резкую щелочную реакцию, но при этом оказывает слабое солибилизирующее действие на дентин и стимулирует высвобождение TGF-1 [27]. Последний индуцирует дентиногенез после obturации корневых каналов. Этот факт позволяет объяснить терапевтические эффекты $\text{Ca}(\text{OH})_2$ не только изменением физико-химического состояния пульпы, но также его прямым влиянием на дифференцировку камбиальных клеток через выработку ростовых молекул [28].

Стимулирующее влияние на экспрессию ростовых молекул отмечается при экзогенном подведении соединений Ca^{2+} в участки репарации поврежденной костной ткани [29, 30].

Исследования состояния факторов роста *in vivo* и при аппликации в культуре пульпарных клеток демонстрируют прямое вовлечение TGF- β 1 и BMP-7 в индукцию одонтобластов [9, 31, 32]. Репаративный дентиногенез стартует с отбора стволовых клеток дентальной пульпы для последующей дифференцировки нового поколения одонтобластов. При этом факторы роста семейства TGF- β оказывают хемотаксическое аттрактивное действие на миграцию камбиальных адвентициальных клеток или мезенхимальных стромальных клеток в очаг повреждения [33]. Пути их дальнейшей специализации в одонтобластоподобные клетки зависят от позиционной информации, специфика которой определяется выработкой конкретной формы ростовых молекул. Аппликация TGF, BMP и инсулиноподобного фактора роста (IGF) в культуре стволовых клеток пульпы обращает их дифференцировку в направлении одонтобластов [16, 20]. Однако

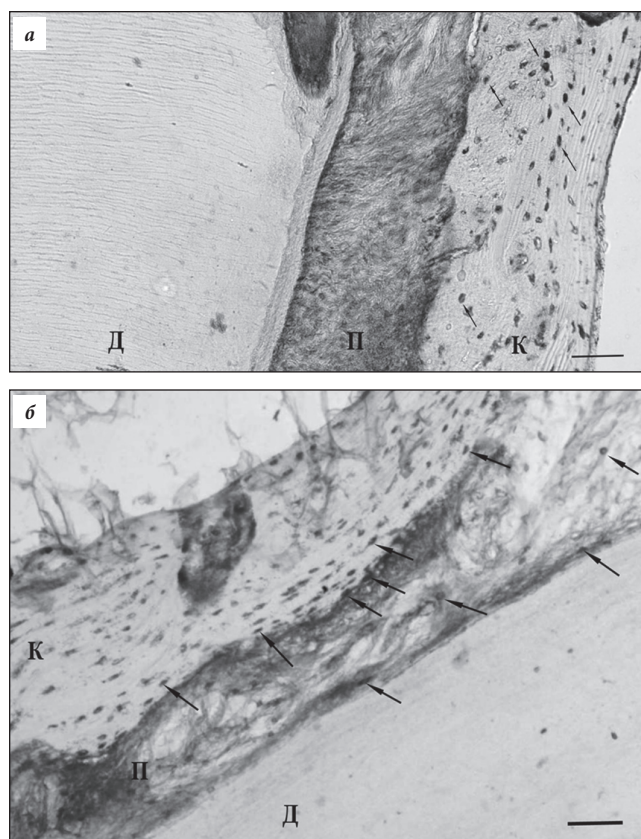


Рис. 2. Экспрессия факторов роста в ткани периодонта и альвеолярной кости при удалении 28-го зуба у пациента с хроническим периодонтитом, кариесом, реактивным пульпитом.

а – гиперэкспрессия TGF- β 1 в остеогенных клетках костных пластинок и в области шарпеевских волокон (стрелки);

б – BMP-7-иммунореактивные клетки (стрелки) в остеобластах кортикальной пластинки и периодонте. Д – дентин, П – периодонт, К – альвеолярная кость.

Масштаб: а, б – 100 мкм.

для поддержания этого процесса в мезенхиме зубного сосочка достаточно присутствие только TGF [17].

У крыс подведение ростовых факторов непосредственно в пульпу зуба стимулирует репаративные ответы, однако восстановление дентинового матрикса здесь происходит по атубулярному или остеодентинному типу [9]. Аналогичные вариации структуры дентина встречаются и при физиологической регенерации [2, 4]. Можно полагать, что пути дифференцировки одонтобластов зависят от фенотипа клеток-предшественников и регулируются определенным сигнальным каскадом под управлением специфического типа ростовых молекул. К другим регуляторным факторам репаративного дентиногенеза относятся бактериальная экспансия и медиаторы воспаления. По этой причине в экспериментах после имплантации часто отсутствует экспрессия BMP-7 в участках репаративного дентина [34].

Анализ механизмов репарации дентина показывает некоторое сходство с процессами межклеточной сигнализации при гистогенезе зуба. Разница заключается лишь в том, что в первом случае ростовой фактор секретируют одонтобласты, а в период развития факторы поступают из эпителиоцитов эмалевого органа [10, 29, 35]. В любом случае стимуляция секреторной активности одонтобластов – важное звено в осаждении репаративного матрикса дентина. Это событие также характерно для реакционного дентиногенеза, где выработка TGF и BMP является ключевым событием в усилении секреторной активности одонтобластов [20, 34]. Есть основания полагать, что эта регуляция определяет динамику дентиногенеза, обеспечивая пропорциональное развитие коронки и корня соответствующих размеров и формы. Так, по завершении формирования корня всегда наблюдается резкое снижение деятельности одонтобластов и переход их в состояние физиологического покоя. Не ясно, что регулирует этот резкий переход в секреции дентина. Ростовые молекулы являются естественным кандидатом на роль главного регулятора жизненного цикла одонтобласта, который формируется по аутокринному механизму [16, 17].

Факторы роста играют решающую роль в реорганизации клеток при репарации периодонта. Этот процесс поддерживают мезенхимальные стволовые клетки периодонтальной связки или периваскулярной области кости. Они пролиферируют и колонизируют поверхность корня зуба. Активированные тромбоциты и клетки, прилегающие к поврежденному участку периодонта, вырабатывают инсулиноподобный фактор роста-1, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), эпидермальные факторы роста (EGF) и TGF в течение нескольких часов после травмы. В дальнейшем они стимулируют коллагеногенез в фибробластах периодонта, усиливая каркасное натяжение матрикса цемента и поддерживающей альвеолярной кости [16].

Таким образом, секреция ростовых молекул в дентине и выработка этих факторов в пульпарных

и провоспалительных клетках имеет радикальное значение для разработки методов клинического контроля репаративных процессов в тканях поврежденного зуба и зубодесневого соединения.

Значение факторов роста в тканевой инженерии при восстановлении тканей зуба

Хотя зубы могут выдерживать значительные механические нагрузки, они неизменно повреждаются при травме, воздействии кислот и бактерий. Традиционное лечение кариеса основано на использовании синтетических материалов для заполнения дефектов и замены целых зубов, однако они не в состоянии восстановить структуру и функцию тканей. Понимание сигнальных механизмов развития и функционирования ДПК позволяет совместить эти подходы с применением стволовых клеток [35]. Использование ростовых факторов для индукции репаративного дентиногенеза открывает перспективу новых терапевтических подходов в восстановительной стоматологии и ортодонтии.

В регенерации отдельных компонентов зуба используется классическая триада тканевой инженерии: мезенхимальные стволовые клетки, каркасные материалы, молекулярные факторы роста и дифференцировки [11]. В большинстве этих исследований применяются композиционные материалы-носители (скаффолды), которые колонизируются прогениторными клетками и затем имплантируются в альвеолярную кость экспериментальных животных [9, 28, 36]. Развитие зуба можно стимулировать без использования искусственных каркасов на основе действия морфогенетических молекул. Их аппликация вряд ли позволит «выращивать» зубы *in situ*, однако предоставляет эффективный клинический инструмент для стимуляции дентиногенеза, особенно при лечении пульпита и пульпотомии. Так, при лечении кариеса источником факторов роста является остаточный дентин, что в сочетании с применением гидроксида кальция может оптимизировать естественные восстановительные процессы пульпы зуба [37]. Хотя в настоящее время отсутствуют препараты морфогенетических факторов, пригодные для этих целей, их разработка представляет важный аспект трансляционных исследований.

Стимуляция физиологического восстановления структуры дентина может найти применение в восстановлении поражений коронки, а воздействие на его матрикс может представлять альтернативный способ в терапии корневых каналов, где требуется восстановление непроницаемого тканевого барьера. Очевидное преимущество этих репаративных технологий можно реализовать с помощью инъекции факторов роста или разработки специальной пасты, содержащей смесь морфогенетических молекул [26, 27]. Некоторые существующие материалы, например гидроксид кальция и минеральный триоксидный агрегат, могут стимулировать репаративный дентиногенез и формирование дентинного «мостика» [38].

Остеогенерирующие свойства ростовых молекул могут быть востребованы в дентальной имплантологии, особенно при остеопорозе и рецессии кости альвеолярного отростка. Представляют несомненный интерес технологии имплантации в сочетании с экзогенным подведением BMP и TGF [13, 29]. В других случаях применяется аппликация свободного десневого трансплантата, который может быть источником морфогенетических и ростовых факторов [39]. Эти комбинации позволяют значительно стимулировать неоостеогенез и дают полезный инструмент в остеointеграции имплантата [19].

Заключение

Трофические и ростовые молекулы (BMP, VEGF, TGF- β , FGF, IGF, PDGF) – эндогенные пептиды, формирующие паракринные сигнальные взаимосвязи между клетками дентино-пульпарного комплекса (ДПК) и зубодесневого соединения. Они регулируют развитие тканей зуба и альвеолярного отростка в онтогенезе, контролируют пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток, иммунцитов, и провоспалительных клеток на всех этапах репарации. Морфогенетические молекулы влияют на состояние остеогенного пула, повышают синтез коллагена и остеокальцина, ускоряют минерализацию внеклеточного матрикса, а также оказывают остеоиндуктивные эффекты при интеграции дентальных имплантатов. Стратегии тканевой инженерии, использующих сигнальные свойства факторов роста, имеют значительный клинический потенциал для разработки индуктивных и кондуктивных систем управляемой регенерации костной ткани при аугментации альвеолярного отростка и для восстановления ДПК при травме и воспалении.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ССЕ, СГК, НЮМ

Сбор и обработка материала – ССЕ, СГК, НЮМ, ИВК

Написание текста – ССЕ, СГК, НЮМ

Редактирование – СГК, НЮМ, ИВК

Литература / References

1. Вавилова Т.П., Островская И.Г. *Биохимия и физиология пульпы зуба*. М.: Медиа-Сфера, 2008. 136 с. [Vavilova TP, Ostrovskaya IG. *Biochemistry and physiology of dental pulp*. M.: Media-Sfera, 2008. 136 p. (In Russ.)].
2. Сирак С.В., Сирак А.Г., Копылова И.А., Бирагова А.К. Изучение морфологических изменений в пульпе зубов экспериментальных животных при лечении глубокого кариеса и острого очагового пульпита. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2011;23(3):29–33. [Sirak SV, Sirak AG, Kopylova IA, Biragova AK. Study of morphological changes in the dental pulp of experimental animals during the treatment of deep caries and acute focal pulpitis. *Medical News of the North Caucasus*. 2011;23(3):29–33 (In Russ.)].
3. Farges JC, Alliot-Licht B, Renard E, Ducret M, Gaudin A, Smith AJ, Cooper PR. Dental pulp defence and repair mechanisms in dental caries. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:230251. doi: 10.1155/2015/230251
4. Goldberg M. The dental pulp. Biology, pathology, and regenerative therapies. London: Springer; Hiedelberg; New York; Dordrecht, 2014. 277 p.
5. Freitas P, Novaretti CP, Rodini CO, Batista AC, Lara VS. Mast cells and lymphocyte subsets in pulps from healthy and carious human teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103(5):e95–102. doi: 10.1016/j.tripleo.2006.11.031
6. Li J, Parada C, Chai Y. Cellular and molecular mechanisms of tooth root development. *Development*. 2017;144(3):374–84. doi: 10.1242/dev.137216
7. Emilia E, Neelakantan P. Biomarkers in the dentin-pulp complex: role in health and disease. *J Clin Pediatr Dent*. 2015;39(2):94–9. doi: 10.17796/jcpd.39.2.r32617516412p710
8. Zhao J, Birjandi AA, Ahmed M, Redhead Y, Olea JV, Sharpe P. Telocytes regulate macrophages in periodontal disease. *Elife*. 2022;11:e72128. doi: 10.7554/eLife.72128
9. Piglionico SS, Pons C, Romieu O, Cuisinier F, Levallois B, Panayotov IV. In vitro, ex vivo, and in vivo models for dental pulp regeneration. *J Mater Sci Mater Med*. 2023;34(4):15. doi: 10.1007/s10856-023-06718-2
10. Baysal E, Zirh EB, Buber E, Jakobsen TK, Zeybek ND. The effect of melatonin on Hippo signaling pathway in dental pulp stem cells. *Neurochem Int*. 2021;148:105079. doi: 10.1016/j.neuint.2021.105079
11. Morsczeck C, Reichert TE. Dental stem cells in tooth regeneration and repair in the future. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(2):187–96. doi: 10.1080/14712598.2018.1402004
12. Hsu EL, Stock SR. Growth factors, carrier materials, and bone repair. *Handb Exp Pharmacol*. 2020;262:121–56. doi: 10.1007/164_2020_371
13. Костив Р.Е., Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю. Трофические факторы роста костной ткани, их морфогенетическая характеристика и клиническое значение. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017;(1):10–6. [Kostiv RE, Kalinichenko SG, Matveeva NYu. Trophic factors of bone growth, their morphogenetic characterization and clinical significance. *Pacific Medical Journal*. 2017;(1):10–6 (In Russ.)]. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.10-16
14. Li W, Wei W, Ding S. TGF- β signaling in stem cell regulation. *Methods Mol Biol*. 2016;1344:137–45. doi: 10.1007/978-1-4939-2966-5_8
15. Kowalczewski CJ, Saul JM. Biomaterials for the delivery of growth factors and other therapeutic agents in tissue engineering approaches to bone regeneration. *Front Pharmacol*. 2018;9:513. doi: 10.3389/fphar.2018.00513.eCollection2018
16. Raja S, Byakod G, Pudukalkatti P. Growth factors in periodontal regeneration. *Int J Dent Hyg*. 2009;7(2):82–9. doi: 10.1111/j.1601-5037.2009.00380.x
17. Chang HH, Chang MC, Wu IH, Huang GF, Huang WL, Wang YL, Lee SY, Yeh CY, Guo MK, Chan CP, Hsien HC, Jeng JH. Role of ALK5/Smad2/3 and MEK1/ERK signaling in transforming growth factor beta 1-modulated growth, collagen turnover, and differentiation of stem cells from apical papilla of human tooth. *J Endod*. 2015;41(8):1272–80. doi: 10.1016/j.joen.2015.03.022
18. Botero TM, Son JS, Vodopyanov D, Hasegawa M, Shelburne CE, Nör JE. MAPK signaling is required for LPS-induced VEGF in pulp stem cells. *J Dent Res*. 2010;89(3):264–9. doi: 10.1177/0022034509357556
19. Едранов С.С., Матвеева Н.Ю., Калиниченко С.Г. Накостная фиксация свободного десневого трансплантата вызывает остеоиндуктивный эффект в альвеолярной кости человека. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2021;(3):201–7. [Edranov SS, Matveeva NYu, Kalinichenko SG. On-bone fixation of free gingival graft causes osteoinductive effect in human alveolar bone. *Cell Technologies in Biology and Medicine*.

- 2021;(3):201–7 (In Russ.)). doi: 10.47056/1814-3490-2021-3-201-207
20. Al-Khafaji H, Noer PR, Alkharobi H, Alhodhodi A, Meade J, El-Gendy R, Oxvig C, Beattie J. A characteristic signature of insulin-like growth factor (IGF) axis expression during osteogenic differentiation of human dental pulp cells (hDPCs): Potential co-ordinated regulation of IGF action. *Growth Horm IGF Res.* 2018;42-43:14–21. doi: 10.1016/j.ghir.2018.07.003
 21. Hwang YC, Hwang IN, Oh WM, Park JC, Lee DS, Son HH. Influence of TGF-beta1 on the expression of BSP, DSP, TGF-beta1 receptor I and Smad proteins during reparative dentinogenesis. *J Mol Histol.* 2008;39(2):153–60. doi: 10.1007/s10735-007-9148-8
 22. Wang Y, Cox MK, Coricor G, MacDougall M, Serra R. Inactivation of Tgfr2 in Osterix-Cre expressing dental mesenchyme disrupts molar root formation. *Dev Biol.* 2013;382:27–37. doi: 10.1016/j.ydbio.2013.08.003
 23. Gao Y, Yang G, Weng T, Du J, Wang X, Zhou J, Wang S, Yang X. Disruption of Smad4 in odontoblasts causes multiple keratocystic odontogenic tumors and tooth malformation in mice. *Mol Cell Biol.* 2009;29:5941–51. doi:10.1128/MCB.00706-09
 24. Laphthanasupkul P, Feng J, Mantesso A, Takada-Horisawa Y, Vidal M, Koseki H, Wang L, An Z, Miletich I, Sharpe PT. Ring1a/b polycomb proteins regulate the mesenchymal stem cell niche in continuously growing incisors. *Dev. Biol.* 2012;367:140–53. doi: 10.1016/j.ydbio.2012.04.029
 25. Sanz JL, Rodríguez-Lozano FJ, Llena C, Sauro S, Forner L. Bioactivity of bioceramic materials used in the dentin-pulp complex therapy: a systematic review. *Materials (Basel).* 2019;12(7):1015. doi: 10.3390/ma12071015
 26. Иванов С.Ю., Карасенков Я.Н., Латута Н.В., Джатдаев В.В., Егоров Е.А., Тарасова Е.К., Козлова Э.В., Козлов П.А. Применение наночастиц металлов и их оксидов в стоматологических композитных материалах и конструкциях. Обзор (часть 1). *Клиническая стоматология.* 2022;25(4):159–65. [Ivanov SYu, Karasenkova YaN, Latuta NV, Dzhatdaev VV, Egorov EA, Tarasova EK, Kozlova EV, Kozlov PA. Application of metal nanoparticles and their oxides in dental composite materials and structures: A review (part I). *Clinical Dentistry.* 2022;25(4):159–65 (In Russ.)). doi: 10.37988/1811-153X_2022_4_159]
 27. Луцкая И.К., Чухрай И.Г., Новак Н.В. Эндодонтия: практическое руководство. М.: Медицинская литература, 2009. 191 с. [Lutskaya IK, Chukhray IG, Novak NV. Endodontics: a practical guide. Moscow, Medicinskaja Literatura, 2009. 191 p. (In Russ.)].
 28. Lambrichts I, Driesen RB, Dillen Y, Gervois P, Ratajczak J, Vanganswinkel T, Wolfs E, Bronckaers A, Hilken P. Dental pulp stem cells: their potential in reinnervation and angiogenesis by using scaffolds. *J Endod.* 2017;43(9S):S12–S16. doi: 10.1016/j.joen.2017.06.001
 29. Костив Р.Е., Матвеева Н.Ю., Калиниченко С.Г. Биоактивные покрытия на металлических сплавах и стимуляция восстановления кости после перелома. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2021;(2):31–6. [Kostiv RE, Matveeva NYu, Kalinichenko SG. Bioactive coatings on metallic alloys and stimulation of bone repair after fracture. *Pacific Medical Journal.* 2021;(2):31–6 (In Russ.)). doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-31-36]
 30. Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю., Костив Р.Е., Пузь А.В. Сосудистый эндотелиальный фактор роста и трансформирующий фактор роста-β2 в костной ткани крыс при установке после перелома титановых имплантатов с биоактивными биорезорбируемыми покрытиями. *Бюлл. эксп. биол. и мед.* 2016;162(11):626–31. [Kalinichenko SG, Matveeva NYu, Kostiv RE, Puz' AV. Role of Vascular Endothelial Growth Factor and Transforming Growth Factor-β2 in Rat Bone Tissue after Bone Fracture and Placement of Titanium Implants with Bioactive Bioresorbable Coatings. *Bull Exp Biol Med.* 2016;162(11):626–31 (In Russ.)). doi: 10.1007/s10517-017-3684-3]
 31. Liu M, Goldman G, MacDougall M, Chen S. BMP signaling pathway in dentin development and diseases. *Cells.* 2022;11(14):2216. doi: 10.3390/cells11142216
 32. Liang C, Liang Q, Xu X, Liu X, Gao X, Li M, Yang J, Xing X, Huang H, Tang Q, Liao L, Tian W. Bone morphogenetic protein 7 mediates stem cells migration and angiogenesis: therapeutic potential for endogenous pulp regeneration. *Int J Oral Sci.* 2022;14(1):38. doi: 10.1038/s41368-022-00188-y
 33. Zhang Y, Liu J, Zou T, Qi Y, Yi B, Dissanayaka WL, Zhang C. DPSCs treated by TGF-β1 regulate angiogenic sprouting of three-dimensionally co-cultured HUVECs and DPSCs through VEGF-Ang-Tie2 signaling. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):281. doi: 10.1186/s13287-021-02349-y
 34. Rutherford RB. BMP-7 gene transfer to inflamed ferret dental pulps. *Eur J Oral Sci.* 2001;109(6):422–4. doi: 10.1034/j.1600-0722.2001.00150.x
 35. Galler KM, D'Souza RN. Tissue engineering approaches for regenerative dentistry. *Regen Med.* 2011;6(1):111–24. doi: 10.2217/rme.10.86
 36. Diana R, Ardhani R, Kristanti Y, Santosa P. Dental pulp stem cells response on the nanotopography of scaffold to regenerate dentin-pulp complex tissue. *Regen Ther.* 2020;15:243–50. doi: 10.1016/j.reth.2020.09.007
 37. Steindorff MM, Lehl H, Winkel A, Stiesch M. Innovative approaches to regenerate teeth by tissue engineering. *Arch Oral Biol.* 2014;59(2):158–66. doi: 10.1016/j.archoral-bio.2013.11.005
 38. Панкратьева Э.П., Афанасенко В.А., Кунавина К.А., Гагарина Т.Ю., Шиловская К.А. Инвазивная цервикальная резорбция как осложнение внутрикоронкового отбеливания. *Медицинский алфавит.* 2022;(7):69–73. [Pankratieva EP, Afanasenko VA, Kunavina KA, Gagarina TYu, Shilovskaya KA. Invasive cervical resorption as a complication of intracoronary bleaching. *Medical Alphabet.* 2022;(7):69–73 (In Russ.)). doi: 10.33667/2078-5631-2022-7-69-73]
 39. Едранов С.С., Матвеева Н.Ю., Калиниченко С.Г. Остеогенный и регенераторный потенциал свободного десневого трансплантата. *Бюлл. эксп. биол. и мед.* 2021;171(3):391–6. [Edranov SS, Matveeva NYu, Kalinichenko SG. Osteogenic and regenerative potential of the free gingival graft. *Bull Exp Biol Med.* 2021;171(3):391–6 (In Russ.)). doi: 10.47056/0365-9615-2021-171-3-391-396]