



Розділ IV. Фізіологія

УДК 61:576.3

DOI: <https://doi.org/10.29038/NCBio.25.1-7>

Стовбурові клітини: біологічні властивості та терапевтичний потенціал у регенеративній медицині

В. С. Пикалюк¹, О. П. Антонюк², А. П. Романюк¹, В. М. Соколюк³, Л. О. Шварц³

¹Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, Україна

²Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

³Поліський національний університет, Житомир, Україна

Адреса для листування: pikaluk@ukr.net, olha.antonyuk@yahoo.com, romaniuk.alona@vnu.edu.ua, vsokoljuk@outlook.com, sergiubranek@gmail.com

Отримано: 18.02.25; прийнято до друку: 15.05.25; опубліковано: 30.06.25

Резюме. Стовбурові клітини – сукупність клітин-попередників, які існують у недиференційованому стані та мають виняткову здатність до самовідновлення. Стовбурові клітини можна виділити з кісткового мозку, пуповинної крові, плаценти, жирової тканини та деяких зрілих тканин організму дорослої людини. Цей огляд має на меті представити характеристику ембріональних і дорослих стовбурових клітин та їх терапевтичний потенціал (лікування інсульту, лікування ЦНС, деградація міжхребцевих дисків, діабетична нефропатія, пухлини, загоєння ран, щелепно-лицева реконструкція).

Ключові слова: стовбурові клітини, біологічні характеристики, клітинна терапія захворювань людини.

Stem Cells: Biological Properties and Therapeutic Potential in Regenerative Medicine

V. S. Pykalyuk¹, O. P. Antonyuk², A. P. Romaniuk¹, V. M. Sokoliuk³, L. O. Shvarts¹

¹Lesia Ukrainka Volyn National University, Lutsk, Ukraine

²Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

³Polissia National University, Zhytomyr, Ukraine

Correspondence: pikaluk@ukr.net, olha.antonyuk@yahoo.com, romaniuk.alona@vnu.edu.ua, vsokoljuk@outlook.com, sergiubranek@gmail.com

Abstract. Stem cells are a population of progenitor cells that exist in an undifferentiated state and possess a remarkable capacity for self-renewal. They can be isolated from bone marrow, umbilical cord blood, placenta, adipose tissue, and certain mature tissues of the adult human body. This review aims to provide a characterization of embryonic and adult stem cells and to highlight their therapeutic potential in the treatment of various conditions, including stroke, central nervous system (CNS) disorders, intervertebral disc degeneration, diabetic nephropathy, tumors, wound healing, and maxillofacial reconstruction.

Key words: stem cells, biological characteristics, cell therapy, human diseases.

ВСТУП

Стовбурові клітини – клас клітин із здатністю до диференціювання, регенерації із самовідтворенням, різноспрямованої диференціації та імуномоду-

люючої функції. Стовбурові клітини володіють здатністю відновлювати пошкоджені клітини та тканини, протизапальними та імуномодулюючими властивостями, а також сприяти росту та розвитку нервової тканини [1, 6, 49]. Стовбурові клітини та

їх цитокіни не тільки нерозривно пов'язані з регенерацією ектодермальних і шкірних тканин, але також можуть використовуватися для лікування різноманітних захворювань. Вони можуть продукувати екзосоми паракринним способом, які відіграють важливу роль у регенерації тканин, відновленні та прискореному загоєнні ран. Стовбурові клітини дають початок усім клітинам і будують тканини структури нашого тіла, а гетерогенність і пластичність є характерними ознаками стовбурових клітин [1, 6, 51]. Розуміння їх властивостей пояснює їх здатність підтримувати гомеостаз тканин. Клітинна терапія за допомогою стовбурових клітин шляхом їх підсадки пацієнту стає все більш популярною. Для цього використовують ембріональні стовбурові клітини кордової крові або підготовлені «дорослі» самого пацієнта або донора. Паралельно проводять дослідження подальших перспектив клінічного використання стовбурових клітин і віддалених наслідків цих процедур [2]. Плюрипотентні стовбурові клітини є багатообіцяючим інструментом для застосування в сучасній регенеративній медицині через їх стовбурові властивості, які включають необмежене самовідновлення та здатність диференціюватися в усі типи клітин в організмі [3]. У галузі медицини стовбурові клітини дозволено використовувати для трансплантації кісткового мозку, лікування гематологічних злоякісних новоутворень і деяких спадкових метаболічних захворювань [4]; для лікування неврологічних розладів (хвороби Альцгеймера, Паркінсона, Хантінгтона, бічний аміотрофічний склероз, розсіяний склероз, скронева епілепсія, нейропатичний біль та ішемічний інсульт головного мозку) [5]. Сьогодні пацієнти регулярно проходять трансплантацію стовбурових клітин при таких захворюваннях, як лейкоз, лімфома, вроджені імунodefіцити, нейродегенеративні та вроджені метаболічні захворювання [6, 7]. Мезенхімальні стовбурові клітини є найбільш перспективним типом стовбурових клітин для терапевтичного застосування, завдяки їх легкому виділенню та процедурам культивування та відсутності етичних проблем з їх використанням.

Мета огляду – проаналізувати використання стовбурових клітин в терапії при різноманітних захворюваннях.

Методи: проаналізовані бази даних PubMed, Scopus, і Web of Science, які містять дані про морфофункціональні характеристики стовбурових клітин та їх використання у терапії.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Класифікація стовбурових клітин

Стовбурові клітини можна розділити на два класи відповідно до джерела: ембріональні стовбурові клітини та дорослі стовбурові клітини. Їх класифікують за потенціалом до диференціювання та за походженням. Залежно від потенціалу до утворення різних типів клітин, стовбурові клітини поділяють на тотипотентні, плюрипотентні, мультипотентні, олігопотентні та уніпотентні. Тотипотентні

клітини є найбільш універсальними – вони можуть дати початок усім типам клітин організму, включаючи тканини плаценти. Такими є, наприклад, зигота та клітини перших стадій дроблення. Плюрипотентні клітини здатні перетворюватися на будь-який тип клітин тіла, але не можуть формувати плаценту – прикладом є ембріональні стовбурові клітини. Мультипотентні клітини мають здатність диференціюватися лише в обмежену кількість клітин спорідненої тканини, наприклад, кровотворні стовбурові клітини утворюють різні типи клітин крові. Олігопотентні клітини можуть утворити кілька тісно пов'язаних типів клітин, а уніпотентні – лише один тип, але при цьому зберігають здатність до самовідновлення [6, 51].

За походженням стовбурові клітини поділяють на ембріональні, фетальні, дорослі (соматичні) та індуковані плюрипотентні. Ембріональні стовбурові клітини отримують із бластоцисти – ранньої стадії розвитку ембріона, і вони є плюрипотентними. Фетальні стовбурові клітини добувають з тканин плоду на пізніших етапах розвитку; вони, як правило, є мультипотентними. Дорослі стовбурові клітини містяться в різних тканинах організму після народження – наприклад, у кістковому мозку, шкірі або мозку – та мають обмежений потенціал до диференціювання. Індуковані плюрипотентні стовбурові клітини – це соматичні клітини (наприклад, шкіри), які штучно перепрограмовані в стан, подібний до ембріональних, і здатні диференціюватися в клітини різних типів [49].

Також стовбурові клітини класифікують за джерелом отримання: вони можуть бути добуті з ембріонів, дорослих тканин, пуповинної крові або створені в лабораторних умовах шляхом генетичної модифікації. Ембріональні стовбурові клітини є плюрипотентними, які вибираються з ембріональної внутрішньої клітинної маси або примітивних статевих клітин шляхом інгібування культури *in vitro*, мають характеристики нескінченного розмноження *in vitro*, самовідновлення та потенціал різноспрямованої диференціації. Теоретично їх можна змусити диференціюватися в усі типи клітин організму як *in vivo*, так і *in vitro*. Дорослі стовбурові клітини класифікуються, як позаниркові та внутрішньониркові стовбурові клітини, причому позаниркові дорослі стовбурові клітини в основному походять із кісткового мозку, пуповинної крові, жирової тканини [8]. Виходячи з діапазону потенціалу диференціації, стовбурові клітини можна класифікувати на п'ять класів: тотипотентні, плюрипотентні, мультипотентні, олігопотентні та уніпотентні.

Тотипотентна активність передбачає здатність диференціюватися в будь-який тип клітин організму, включаючи клітини плаценти та три зародкові листки, і демонструється лише ембріональними стовбуровими клітинами, отриманими з морули (1–3 дні після запліднення). Тотипотентність має найвищий потенціал диференціювання і дозволяє клітинам формувати як ембріональні, так і екстра-

ембріональні структури. Одним із прикладів тотипотентної клітини є зигота, яка утворюється після запліднення яйцеклітини сперматозоїдом. Через 4 дні внутрішня клітинна маса бластоцисти стає плюрипотентною, ці клітини можуть перетворитися на ембріональні та екстраембріональні (позаембріональні) типи клітин [21].

Ембріональні клітинні лінії походять із епібластної тканини структури бластоцисти, яка розташована у її внутрішній стінці. Бластоциста – це структура, яка формується на ранніх стадіях розвитку ембріона, на 4–5-й день запліднення у людини. Бластоциста складається з 50–150 ембріональних стовбурових клітин, які є плюрипотентними і можуть трансформуватися в усі похідні трьох первинних зародкових листків, включаючи ектодерму, ентодерму та мезодерму. Вони можуть розвинути в кожен із більш ніж 200 типів клітин дорослого організму, якщо отримати достатню та необхідну стимуляцію для певного типу клітин [33].

Фетальні стовбурові клітини – це клітинні лінії, отримані з тканин плоду, які мають здатність до поділу, проліферації та диференціювання в спеціалізовані клітини. Фетальні стовбурові клітини можна виділити з фетальних гемопоетичних стовбурових клітин, мезенхімальних стовбурових клітин і стовбурових клітин нервового гребеня [45].

Дитячі (перинатальні) стовбурові клітини можуть бути отримані з перинатальних тканин, включаючи мембрани плаценти, амніотичну рідину та пуповину. Стовбурові клітини амніотичної рідини, пуповини і плаценти можна легко зібрати після народження дитини [14].

Дорослі стовбурові клітини або соматичні стовбурові клітини є недиференційованими клітинами, які можна знайти в постнатальних тканинах дорослої людини, які можуть бути уніпотентними або мультипотентними. Однак іноді соматичні стовбурові клітини називають клітинами-попередниками через їх меншу здатність до клітинної диференціації [11].

Індуковані плюрипотентні стовбурові клітини утворюються із соматичних стовбурових клітин, які можуть диференціюватися до трьох первинних зародкових листків. Ці клітини мають ряд переваг, оскільки вони походять із власних соматичних клітин пацієнтів, що знижує ризик відторгнення [22].

Гемопоетичні стовбурові клітини як мультипотентні стовбурові клітини можуть диференціюватися в усі типи клітин крові та лімфоїдних ліній.

Мезенхімальні стовбурові клітини найбільш досліджені в клінічних випробуваннях і демонструють високий потенціал для їх використання. Безпека їх трансплантації була продемонстрована в багатьох доклінічних і клінічних дослідженнях [34].

Плюрипотентні стовбурові клітини утворюють клітини всіх зародкових листків, але не екстраембріональних структур, таких як плацента. Ембріональні стовбурові клітини отримують із внутрішньої клітинної маси ембріонів до імплантації. Іншим прикладом є індуковані плюрипотентні

стовбурові клітини, отримані з епібластного шару імплантованих ембріонів. Їх плюрипотентність є континуумом, починаючи від повністю плюрипотентних клітин і закінчуючи представниками з меншою потентністю – мульти-, оліго- або уніпотентними клітинами. Одним із методів оцінки їх активності та спектру є тест на утворення тератом. Плюрипотентні стовбурові клітини штучно генеруються із соматичних клітин. Їх культивування та використання є дуже перспективним для сучасної та майбутньої регенеративної медицини. Стовбурові клітини зародкової лінії, як унікальний тип клітин, генерують різні стани зародкових стовбурових клітин, а потім диференціюються в спеціалізовані клітини, сперматозоїди та яйцеклітини, для створення нащадків, у той час як вони самовідновлюються, щоб генерувати більше стовбурових клітин [34, 48, 49, 50]. Аномальний розвиток стовбурових клітин зародкової лінії часто викликає важкі захворювання у людей, включаючи безпліддя та онкологічні захворювання. Примордіальні зародкові клітини спочатку з'являються під час раннього ембріонального розвитку, мігрують у хордовий хребет, а потім приєднуються до формування статевих залоз. У чоловіків вони диференціюються в сперматогоніальні стовбурові клітини, які дають початок сперматозоїдам через мейоз з початку статевого дозрівання, тоді як у жінок жіночі зародкові стовбурові клітини зберігаються в яєчнику та ініціюють мейоз для генерації ооцитів [9].

Мультипотентні стовбурові клітини можуть утворювати лише близькі типи клітин (наприклад, гемопоетичні стовбурові клітини утворюють червоні кров'яні тільця, білі кров'яні тільця, тромбоцити тощо). Мультипотентні стовбурові клітини мають більш вузький спектр диференціації, але вони можуть спеціалізуватися на окремих клітинах певних ліній. Одним із прикладів є гемопоетична стовбурова клітина, яка може розвиватися в кілька типів клітин крові. Після диференціювання ця клітина стає олігопотентною. Потім її здатність до диференціації обмежується клітинами походження. Однак, деякі мультипотентні клітини здатні перетворюватися на неспоріднені типи клітин, що дозволяє називати їх плюрипотентними клітинами. Мультипотентні мезенхімальні стовбурові клітини широко визнані як корисний інструмент для клітинної терапії різних захворювань, включаючи злоякісні пухлини. Їх терапевтичний ефект в основному пояснюється імуномодулюючими та імуносупресивними властивостями. Незважаючи на багатообіцяючі результати використання стовбурових клітин у лікуванні раку, зростає кількість доказів того, що вони впливають також на пухлинно-генні властивості в мікрооточенні пухлини, що може призвести до індукції та її прогресування [10].

Олігопотентні стовбурові клітини можуть диференціюватися на кілька типів клітин. Прикладом є мієлоїдна стовбурова клітина, яка може ділитися на кілька типів лейкоцитів, але не на еритроцити [14].

Уніпотентні стовбурові клітини характеризуються найвужчими можливостями диференціації та особливою властивістю багаторазового поділу. Остання характеристика робить їх перспективним кандидатом для терапевтичного використання в регенеративній медицині. Ці клітини здатні утворювати лише один тип клітин, наприклад, дерматоцити. Уніпотентні стовбурові клітини можуть перетворитися лише на один тип клітин, але мають здатність до самовідтворення, що відрізняє їх від «нестовбурових» клітин [3, 9].

Нервові стовбурові клітини є самовідновлюваними мультипотентними клітинами, які можуть давати початок нейронам, астроцитам і олігодендроцитам. Їх можна спостерігати в стані спокою та мітотичної активації, залежно від параметрів їхнього середовища. Нервові стовбурові клітини, як правило, експресують низькі рівні рецепторів позаклітинного матриксу в стані спокою, але, коли вони стають мітотично активними, такі рецептори, як інтегрин- $\alpha\beta 1$, синдекан-1 і лютеран, мають набагато вищу експресію [11]. Зрозуміло, що стовбурові клітини не є єдиним типом, а містять три основні типи: ембріональні стовбурові клітини; тканиноспецифічні (дорослі) стовбурові клітини, включаючи мезенхімальні стромальні/стовбурові клітини, та індуковані плюрипотентні стовбурові клітини.

Плацента є провізорним органом, який є одним із найбільш перспективних джерел різних клітин і тканин для використання в регенеративній медицині та тканинній інженерії, як в експериментальних, так і в клінічних умовах. Плацента має унікальні біологічні особливості, оскільки вона відіграє багато ролей під час вагітності: вона утворена клітинами двох індивідів (матері та плоду), сприяє розвитку та зростанню алогенного плоду та має дві незалежні та взаємодіючі системи кровообігу. Різні типи стовбурових клітин і клітин-попередників можна виділити з різних перинатальних тканин, що робить їх особливо цікавими кандидатами для використання в клітинній терапії та регенеративної медицини. Основним джерелом перинатальних стовбурових клітин є пуповинна кров [12].

Терапевтичний ефект стовбурових клітин

Клітинна терапія являє собою стратегію, засновану на використанні клітин як лікувальних засобів, що має важливе значення для успіху регенеративної медицини. Джерелом клітинної терапії є соматичні або стовбурові клітини людини. Терапія стовбуровими клітинами представляє новий підхід до лікування, який використовує здатність стовбурових клітин до диференціації та самовідновлення [14]. Це пов'язано зі здатністю більшість тканинних стовбурових клітин у поєднанні з терапевтичними стратегіями до корекції генних мутацій, пов'язаних зі спадковими захворюваннями [13]. Терапія на основі стовбурових клітин, включаючи плюрипотентні та мультипотентні мезенхімальні стовбурові клітини, нещодавно стала ключовим гравцем у регенеративній медицині. Клінічні застосування стовбурових клітин, отриманих з кісткового

мозку, жирової тканини або пуповини включають в себе лікування захворювань людини, неврологічні розлади, легеневі дисфункції, метаболічні ендокринні захворювання, репродуктивні розлади, опіки шкіри, серцево-судинні захворювання [15].

Дослідження та клінічне застосування стовбурових клітин різко просунулися з моменту великого винаходу технології iPSC-клітин, вперше започаткованої Шиньєю Яманакою в 2006 році [18]. Повідомлялося, що стовбурові клітини застосовуються для лікування багатьох захворювань, таких як лейкоз, лімфома, ураження головного та спинного мозку, серцева недостатність, втрата слуху, сліпота та погіршення зору, відсутність зубів та інші дегенеративні захворювання. Орально-щелепно-лицевий дефект є одним із видів захворювань, які, швидше за все, можна вилікувати за допомогою терапії стовбуровими клітинами [19]. Клітинна терапія в даний час є сучасним підходом до регенеративного лікування стоматологічних захворювань. Індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (iPSC), перепрограмовані з дорослих соматичних клітин, використовуючи вектори, що несуть певні фактори транскрипції, продемонстрували прорив у регенеративній медицині, покладаючись на їх плюрипотентну природу та легкість генерації у великих кількостях з різних зубних і незубних тканин. Окрім потенційного застосування в регенеративній медицині та стоматології, iPSC також можна використовувати для моделювання захворювань і тестування ліків для персоналізованої медицини [16]. Стовбурові клітини жирового походження мають потенціал для конкурування з резистентними пухлинними клітинами шляхом поєднання потужної ампліфікації вірусу та сенсibiliзації пухлинних клітин до вірусної інфекції [17].

Регенерація тканин – це динамічний і складний багатофазний процес, що включає скоординовану взаємодію між факторами росту, цитокінами, хемокінами та різними клітинами. Будь-який збій на цих етапах може призвести до того, що рани стануть хронічними та призведуть до аномального утворення рубців. Для лікування ран були запропоновані терапевтичні стратегії на основі стовбурових клітин. Проте визначення оптимального джерела, методу обробки та введення, а також визначення ролі стовбурових клітин у реальній клінічній ситуації все ще залишається проблемою для використання стовбурових клітин для їх регенеративного загоєння ран [20].

Дорослі стовбурові клітини не діляться, але можуть знову увійти в клітинний цикл і відновити проліферацію, якщо на них впливають певні сигнали з навколишнього середовища. Ці клітини виявляють підвищену стресостійкість і здатність до виживання. У відповідь на певні зовнішні сигнали дорослі стовбурові клітини можуть самооновлюватися шляхом асиметричного поділу, які дозволяють підтримувати популяцію зрілих клітин, але й продукують дочірні клітини-попередники. З віком знижується здатність дорослих стовбурових клітин балансувати між станом спокою та регульованою проліферацією,

що притаманно до багатьох захворювань, пов'язаних зі старінням. Неактивні дорослі стовбурові клітини, що знаходяться в різних тканинах, мають спільний набір метаболічних закономірностей, сигнальної трансдукції, експресії генів, епігенетики, виживання під час стресу та регуляції клітинного циклу [21]. Дорослі стовбурові клітини розвинули складну мережу внутрішніх клітинних механізмів, які контролюють встановлення та збереження цих ознак. Вони регулюють вихід, підтримку та їх активацію у відповідь на певні зовнішні промітогенні та антимітогенні сигнали з мікрооточення дорослих стовбурових клітин. Одним із важливих завдань є розуміння того, як численні клітинні внутрішні механізми входу, підтримки та виходу з стану спокою інтегровані в простір і час у дорослих стовбурових клітинах. Інша проблема полягає в тому, щоб розшифрувати ієрархічний порядок і відносний внесок різних властивостей дорослих стовбурових клітин у здатність цих клітин входити, підтримувати та виходити зі стану спокою у відповідь на специфічні зовнішні клітинні фактори в різних тканинних мікросередовищах.

Старіння та омолодження тканин стовбуровими клітинами. Стовбурові клітини відіграють вирішальну роль у гомеостазі тканин, і вони підтримуються та регулюються своїм мікросередовищем. Регенеративні ділянки можуть різко реагувати на подразники навколишнього середовища, такі як травми. Стовбурові клітини в стані спокою являють собою резервуар клітин, які можна індукувати до проліферації та які можна використати для регенерації та відновлення під час старіння. Основною ознакою старіння є зниження здатності соматичних стовбурових клітин виробляти нові диференційовані клітини, необхідні для гомеостазу та відновлення в мозку, крові, м'язах, жирі, шкірі, легенях тощо [23]. Під час старіння або спадкових розладів виснаження м'язів потенціал регенерації стовбурових клітин м'язів поступово втрачається. У поєднанні з підходами до протидії атрофії м'язів або заміні генів, інноваційні терапевтичні стратегії зараз знаходяться на доклінічному дослідженні [22]. Старіння змінює лінію стовбурових клітин. Під час старіння субпопуляції стовбурових клітин можуть увійти в глибокий стан спокою, і їх здатність до активації знижується. Інші субпопуляції стовбурових клітин можуть демонструвати аномальну активацію та клональне розширення (гемопоетичні стовбурові клітини). Старіння призводить до інфільтрації імунних клітин, запалення, секреції цитокінів (наприклад, інтерферону), експресії молекул клітинної адгезії, клітинами кровоносних судин, секреції позаклітинного матриксу і підвищення жорсткості мікросередовища. Кількість і функції більшості соматичних стовбурових клітин зменшуються з віком, за винятком гемопоетичних стовбурових клітин. Залежно від віку зниження функції стовбурових клітин пов'язане з погіршенням функції та відновлення тканин. Старіння призводить до зниження функції стовбурових клітин тканин [24].

Індуковані плюрипотентні стовбурові клітини при терапії патологічних новоутворень. Поява індукованих плюрипотентних стовбурових клітин відкрила багатообіцяючі шляхи для прогресу лікування онкологічних захворювань. Формування патологічних новоутворень є багатограним процесом, на який впливають генетичні, епігенетичні та екологічні фактори. iPSC пропонують унікальну модель для вивчення пухлиногенезу, оскільки вони можуть бути створені з дорослих клітин, які несуть специфічні мутації, пов'язані з онкологічними захворюваннями. Вивчаючи ці iPSC, дослідники можуть отримати уявлення про молекулярні зміни, які відбуваються на ранніх стадіях розвитку та прогресування онкології. Однією з ключових переваг використання iPSC у дослідженні новоутворень є можливість створювати лінії клітин, специфічні для захворювання [31]. Шляхом перепрограмування клітин онкологічних хворих можна створити iPSC, які несуть ту саму генетику [32].

NK-клітини (natural killer cells) є ключовими ефекторами вродженого імунітету, здатними до безпосереднього розпізнавання та елімінації пухлинних клітин без попередньої сенсibilізації. Їх терапевтичний потенціал в онкології зумовлений здатністю індукувати апоптоз злоякісних клітин шляхом секреції цитотоксичних гранул (перфоринів і гранзимів), а також продукцією імуномодуючих цитокінів, зокрема інтерферону-гамма, що активує інші компоненти протипухлинної імунної відповіді. Сучасні підходи імунотерапії включають використання аlogenних або аутологічних NK-клітин, їх генетичну модифікацію (наприклад, створення CAR-NK-клітин), а також стимуляцію *in vivo* шляхом введення цитокінів, що відкриває перспективи для ефективного лікування як гематологічних, так і солідних новоутворень. У теперішній час NK-клітини стали центром уваги, оскільки було доведено, що вони демонструють відповідну цитотоксичність проти різних типів раку, а також здатність виявляти та знищувати стовбурові клітини раку. Однією з перешкод у лікуванні різних видів раку, особливо солідних пухлин, є ракові стовбурові клітини з їхньою стійкістю до хіміо/радіотерапії. Зусилля з пошуку передових методів лікування для подолання цих клітин призвели до появи вдосконаленої імуноклітинної терапії [33].

Індуковані плюрипотентні стовбурові клітини генеруються шляхом перепрограмування дорослих клітин, таких як клітини шкіри або клітин крові, назад у плюрипотентний стан, подібний до ембріональних стовбурових клітин [25]. Це перепрограмування досягається шляхом введення набору специфічних генів у дорослі клітини, що реактивує їхні сплячі плюрипотентні можливості [26]. Після перепрограмування iPSCs мають здатність диференціюватися в клітини будь-якого типу, включаючи клітини нервової системи, серця, печінки тощо [27]. Ця універсальність робить iPSC потужним інструментом у регенеративній медицині, оскільки вони мають потенціал для заміни пошкоджених або хворих тканин і органів [28].

Мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку є одними з найбільш широко вивчених постнатальних популяцій стовбурових клітин і вважаються такими, що частіше використовуються в клітинній терапії. Ці типи стовбурових клітин можуть піддаватися багатолінійній диференціації, включаючи клітини крові, серцеві клітини та диференціювання остеогенних клітин, таким чином забезпечуючи альтернативне джерело мезенхімальних стовбурових клітин [34]. Стовбурові клітини, отримані з жирової тканини, є підтипом мезенхімальних стовбурових клітин, які мають важливу перевагу в тому, що їх легко отримати аутологічним способом за допомогою малоінвазивних процедур, створюючи велику кількість мультипотентних стовбурових клітин з потенціалом до диференціювання в кілька клітинних ліній, проявляти імуномодулюючі властивості та сприяти регенерації тканин шляхом паракринної дії через секрецію позаклітинних везикул, що містять трофічні фактори [35].

Лікування захворювань ЦНС. Стовбурові клітини або терапія на основі позаклітинних везикул дає надію на лікування різних захворювань ЦНС. Проте клінічна трансляція стовбурових клітин стикається з багатьма проблемами: недостатня доставка і їх стабілізація у ділянці ураження, толерантність пацієнтів до багатодозових схем є проблемами терапії стовбуровими клітинами або позаклітинними везикулами.

Нейропатії зорового нерва відносяться до групи патологій з аномаліями або дисфункцією зорового нерва, внаслідок загибелі гангліозних клітин сітківки і втрати аксонів. Дорослі стовбурові клітини, включаючи мезенхімальні стовбурові клітини та гемопоетичні стовбурові клітини, застосовувалися в клінічних випробуваннях на основі їхніх нейропротекторних властивостей. Взаємодія між стовбуровими клітинами та васкуляризацією залишається невивченою та вважається частиною складного шляху, який посилює регенерацію периферичних нервів [37].

Відновлювальний потенціал стовбурових клітин при інсульті базується на підвищеному потенціалі виживання/диференціації трансплантованих клітин, інгібуванні апоптозу, зменшенні об'єму інфаркту, неоваскуляризації. Ішемічне середовище при інсульті впливає на численні популяції клітин, тому стовбурові клітини, які діють через клітинні та молекулярні механізми, є перспективними кандидатами на терапію інсультів різного генезу [38].

Мезенхімальні стовбурові клітини привернули увагу завдяки своїй здатності диференціюватися в остеобласти та хондроцити [36], і їх використовували для відновлення пошкоджених тканин суглобів, забезпечуючи при цьому полегшення болю. Дегенерація міжхребцевих дисків є поширеним захворюванням, яке зростає з віком, і його поява є стресом як психологічно, так і фінансово. Стовбурові клітини з різних джерел *in vitro*, *in vivo* та в ході клінічних випробувань полегшують біль і симптоми, повертають назад каскад дегенерації,

затримують процес старіння, підтримують форму хребта та зберігають механічну функцію [39].

Діабетична нефропатія з високою поширеністю є основною причиною ниркової недостатності у хворих на діабет. З розвитком технології регенеративної медицини на основі стовбурових клітин намагалися її застосувати для лікування діабетичної нефропатії [40]. Трансплантація мезенхімальних стовбурових клітин через їхні болезаспокійливі властивості досягла певних результатів у лікуванні на тваринних моделях. На додаток до доклінічних і клінічних результатів, що демонструють знеболення стовбуровими клітинами при неорофасіальному болю, дослідження також показали багатообіцяючі результати для лікування орофасіального болю [41].

Реконструкція щелепно-лицевих кісток. Захворювання зубощелепної системи та втрата зубів є широко розповсюдженими патологіями, що становлять вагому медико-соціальну проблему. Втрата зубів негативно впливає на функцію жування, мовлення, естетику обличчя, а також може спричиняти психоемоційні порушення. У зв'язку з цим активно розвивається напрям регенеративної стоматології, зокрема регенерація зубів на основі принципів ембріонального розвитку, використання стовбурових клітин і технологій тканинної інженерії. Серед різних типів стовбурових клітин особливу увагу привертають зубні мезенхімальні стовбурові клітини, які, завдяки своїй недиференційованості та здатності до самооновлення, розглядаються як перспективне джерело аутологічного клітинного матеріалу для відновлення зубних структур.

До уражень кісткової тканини ротової порожнини належать дефекти твердих тканин зуба, захворювання пульпи, захворювання пародонту та щелепно-лицеві аномалії. Класичними методами лікування цих дефектів є черепно-лицева хірургія, здебільшого на основі аутологічної трансплантації кістки та пластикових або металевих композитів, які вважаються штучною кісткою або суглобами. Використання мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку для регенерації краніофасіальних дефектів може зменшити величезний ризик хірургічного втручання та/або аутотрансплантації кістки або штучних композитів. Мезенхімальні стромальні клітини мають здатність сприяти кращій регенерації м'яких і мінералізованих тканин [42]. Кістковий мозок вважається основним джерелом мезенхімальних стовбурових клітин і клітин-попередників для експериментального та клінічного застосування. Зубні стовбурові клітини використовуються не тільки при втраті кісткової маси, спричиненої захворюваннями пародонта, але також для реконструкції щелепно-лицевих кісток [43]. Стовбурові клітини диференціюються на хондроцити, остеобласти та клітини періодонтальної зв'язки; крім того, інженерія одонтобластів і цементацитів є важливою та корисною для періодонтальної регенерації [44].

Захворювання пародонту – хронічний запальний стан, який вражає 20–50 % людей у всьому світі та клінічно проявляється через виявлення запалення

ясен, клінічну втрату прикріплення, рентгенологічно оцінену резорбцію альвеолярної кістки, кровотечу ясен, рухливість зубів та їх потенційну втрату на запущених стадіях. Пародонтальна тканина розвивається з клітин нервового гребеня, які досягають краніальної ділянки, стаючи мезенхімальними клітинами нервового гребеня або ектодермальними мезенхімальними клітинами, і в результаті їх проліферації та диференціації виникають зубні органи та пародонт [47].

Зубна пульпа розташована в центральній порожнині зуба, яка називається пульповою камерою, і містить складну гістологічну архітектуру. Вона включає гетерогенну клітинну популяцію, представлену фібробластами, ендотеліальними, периваскулярними, нервовими (наприклад, клітинами Шванна та периневральними клітинами), одонто-остео-прогеніторними, запальними, імунними клітинами і стовбуровими клітинами. Зубна пульпа постачає зуби кров'ю та поживними речовинами, синтезує дентин, сприймає та передає сенсорні сигнали, а також клітинний і гуморальний імунітет. Захворювання пульпи, як правило, передбачає повне її видалення під час ендодонтичного лікування, що часто призводить до втрати зуба. Стовбурові клітини зубної пульпи людини є перспективними для ротової/черепно-лицевої регенерації, але їх очищення та характеристика ще не стандартизовані [48].

Дисфункція слинних залоз у результаті променевої терапії онкології голови та ший, або синдрому Шегрена, є постійним і виснажливим станом. У спробі розробити клітинну терапію для лікування дисфункції слинних залоз дорослої людини були запропоновані різні популяції стовбурових клітин. Переоцінка визначальних критеріїв може допомогти узгодити багато потенційних популяцій стовбурових клітин, описаних у слинних залозах, щоб підвищити порівнянність між дослідженнями та досягти консенсусу в цій галузі [45]. Регенеративні підходи зосереджені на клітинних стратегіях, які вимагають ідентифікації клітин, здатних замінити типи клітин протоки слинної залози та секреторних ацинарних клітин. Дослідження, що використовуються для ідентифікації потенційних стовбурових клітин у слинних залозах дорослої людини, включали експресію маркерів стовбурових клітин у стані проліферації або спокою, диференціювання *in vitro*, збереження слинних клітин після трансплантації та походження *in vivo*.

Дослідження стовбурових клітин на тваринах. Прогрес у отриманні плюрипотентних стовбурових клітин із сільськогосподарських тварин відкриває нові підходи не лише до відтворення, генної інженерії, лікування та збереження цих видів, а й для скринінгу нових ліків на їхню ефективність і токсичність, а також моделювання захворювань людини [49]. Однак довгострокова культура тваринних плюрипотентних стовбурових клітин із збереженням повної плюрипотентності є невирішеною проблемою та потребує подальших удосконалень. Вивчений сприятливий вплив стовбурових клітин волосяних

фолікулів на різних тваринних моделях станів нервової системи. Екстракт курячих ембріонів використовувався як середовище росту для стовбурових клітин волосяного фолікула щурів виділяли та додавали 10 % фетальної бичачої сироватки, плюс 10 % екстракту курячих ембріонів. Швидкість міграції, проліферативну здатність і мультипотентність оцінювали разом з морфометричними змінами та напрямком диференціювання. Попереднє кондиціювання стовбурових клітин волосяного фолікула цим екстратом впливає на функції стовбурових клітин та на клітини Шванна, які підтримують периферичні нерви [50]. Дорослі стовбурові клітини відповідають за збереження тканин протягом усього життя. Вони знаходяться в спеціалізованих тканинних мікрооточеннях (нішах) і взаємодіють з ними. Використовуючи мишачий волосяний фолікул як модель, показано, що дихронізація з'єднання в ніші порушують бар'єрну функцію; сусідні стовбурові клітини різко змінюють свій транскриптом та стають здатними безпосередньо передавати сигнали імунним клітинам і рекрутувати їх. Перепрофілювання проліферації цими стовбуровими клітинами відновлює порушений бар'єр і цілісність ніші, стимулюючи імунну відповідь.

Проблеми і перспективи

Диференціювання стовбурових клітин викликає великий інтерес у медичних дослідженнях; однак, специфічне та ефективне регулювання диференціації стовбурових клітин все ще є невирішеною проблемою. Крім хімічних факторів, фізичні сигнали є важливим компонентом екотону стовбурової клітини. Механічне мікрооточення стовбурових клітин відіграє величезну роль у їх диференціації. Лікування захворювань на основі мезенхімальних стовбурових клітин, несуть застереження щодо їх імуносумісності, гетерогенності, стабільності стовбура та ряду побічних ефектів, одним із яких є розвиток новоутворень. Терапія неврологічних захворювань стовбуровими клітинами може бути успішною в експериментальних моделях захворювань і в деяких обмежених клінічних випробуваннях. Вибір найбільш адекватного типу стовбурових клітин є складним завданням. Це пов'язано з різноманітними нейропатологічними ефектами цих захворювань. Порушення балансу між станом спокою, проліферацією та диференціюванням дорослих стовбурових клітин пов'язане з патофізіологією багатьох хвороб похилого віку; вирішення цих проблем у майбутньому покращить наше розуміння того, як цей баланс можна контролювати, щоб затримати старіння клітин і організму і відтермінувати настання захворювань, пов'язаних зі старінням.

Незважаючи на те, що численні доклінічні та клінічні дослідження продемонстрували чудові властивості мезенхімальних стовбурових клітин, клінічна застосовність терапії на основі їх залишається сумнівною. Існує кілька проблем, які критично перешкоджають успішній клінічній трансляції терапії на основі мезенхімальних стовбурових клітин, включаючи, але не обмежуючись, гетерогенність їх

популяцій, варіабельність їх якості та кількості, фактори, пов'язані з донорами, розбіжності в протоколах для ізоляції, експансії *in vitro* та попередньої модифікації, і варіабельність методів доставки клітин, дозування та розміщення клітин.

За останні роки було досягнуто величезного прогресу в галузі терапії стовбуровими клітинами на моделях тварин, але основна увага досліджень стовбурових клітин у людей зосереджена на дослідженнях *in vitro*, які є надзвичайно цінними. Хоча трансплантація стовбурових або диференційованих клітин тваринної моделі у гризунів є природними, але проведення подібних експериментів на людях неможливе через етичні проблеми. Тому дослідники здебільшого покладаються на експерименти *in vivo* для вивчення людських стовбурових клітин і диференціації різних ліній із цих типів клітин. Усі ці переваги зробили мезенхімальні стовбурові клітини моделлю для вчених, оскільки для них немає етичних проблем. Протоколи диференціювання кісткових, хрящових або зубних клітин дуже швидко оптимізуються з лікувальною метою. Застосування стовбурових клітин має великий потенціал у стоматології та щелепно-лицевій реабілітації, оскільки може створити кращі клітинні ніші для регенерації дефектної тканини. Одним із головних завдань тканинної інженерії в клінічному лікуванні є зменшення інвазивних хірургічних процедур шляхом застосування клітинних процесів і біологічних матеріалів або штучних компонентів, культивованих із власних клітин пацієнта.

Мезенхімальні стовбурові/стромальні клітини (MSC) розглядаються як перспективні кандидати для замісної терапії та тканинної інженерії, зокрема в регенерації альвеолярної кістки. Їхній потенціал зумовлений здатністю до диференціації, імуномодуючими властивостями та походженням із тканин дорослого або фетального організму. Проте клінічне застосування MSC супроводжується низкою викликів, які суттєво впливають на ефективність терапії. Зокрема, важливу роль відіграють взаємодії

донорських MSC з імунними клітинами реципієнта, що може визначати успіх або невдачу трансплантації. Попри зростаючу увагу до стоматологічних стовбурових клітин як потенційного джерела для регенеративної стоматології, їх клінічне використання обмежується такими проблемами, як невелика кількість доступного біоматеріалу, інвазивність методів ізоляції, гетерогенність клітинних популяцій, низька чистота ізолятів, а також поступова втрата плюрипотентності та проліферативної здатності клітин у процесі культивування. Вирішення цих проблем є ключовим напрямом сучасних досліджень і визначає майбутнє ефективного застосування MSC у стоматологічній та реконструктивній медицині.

ВИСНОВКИ

Стовбурові клітини демонструють високий терапевтичний потенціал у регенеративній медицині, зокрема для лікування широкого спектру захворювань, включаючи нейродегенеративні, метаболічні, онкологічні патології, а також для реконструкції тканин опорно-рухового апарату та щелепно-лицевої ділянки. Особливу увагу приділено мезенхімальним стовбуровим клітинам, які завдяки своїм імуномодуючим, протизапальним властивостям та мультипотентному диференціаційному потенціалу стали об'єктом численних доклінічних і клінічних досліджень. Водночас ефективне впровадження клітинної терапії обмежується низкою проблем: гетерогенністю клітинних популяцій, варіабельністю якості біоматеріалу, складністю підтримки плюрипотентного стану *in vitro*, а також ризиком неопластичних трансформацій. Незважаючи на ці виклики, подальший розвиток біотехнологій, вдосконалення методів культивування, доставки і контролю за диференціацією стовбурових клітин відкриває нові перспективи для створення персоналізованих терапевтичних підходів у лікуванні складних захворювань і відновленні пошкоджених тканин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Шаймарданова Л. Р., Пикалюк В. С. Нове в системній анатомії – стовбурова система. *Науково-інформаційний вісник АНВО України*, 2013. 88. С. 74–82.
2. Zayed M. A., Sultan S., Alsaab H. O., Yousof Sh. M., Alrefaei Gh. I., Alsubhi N. H. та ін. Stem-Cell-Based Therapy: The Celestial Weapon against Neurological Disorders. *Cells*, 2022. 11(21). P. 3476.
3. Barati M., Akhondi M., Mousavi N. S., Haghparast N., Ghodsi A., Baharvand H., Ebrahimi M., Hassani S.-N. Pluripotent Stem Cells: Cancer Study, Therapy, and Vaccination. *Stem Cell Rev Rep*, 2021. 17(6). P. 1975–1992.
4. Gupta R. K., Peppas D., Hill A. L., Gálvez C., Salgado M., Pace M., McCoy L. E., Griffith S. A., Thornhill J., Alrubayyi A. та ін. Evidence for HIV-1 cure after CCR5Δ32/Δ32 allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet HIV*, 2020. 7. P. e340–e347.
5. Biehl J. K., Russell B. Introduction to stem cell therapy. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 2009. 24. P. 98–103.
6. Sivandzade F., Cucullo L. Regenerative Stem Cell Therapy for Neurodegenerative Diseases: An Overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021. 22. P. 2153.
7. Gancheva M. R., Kremer K. L., Gronthos S., Koblar S. A. Using Dental Pulp Stem Cells for Stroke Therapy. *Front Neurol*, 2019. 10. P. 422.
8. Wang P., Liu X., Zhao L. та ін. Bone tissue engineering via human induced pluripotent, umbilical cord and bone marrow mesenchymal stem cells in rat cranium. *Acta Biomaterialia*, 2015. 18. P. 236–248.
9. Cheng H., Shang D., Zhou R. Germline stem cells in human. *Signal Transduct Target Ther*, 2022. 7. P. 345.
10. Afkhami H., Mahmoudvand G., Fakouri A., Shadab A., Mahjoor M., Movahhed T. K. New insights in application of mesenchymal stem cells therapy in tumor microenvironment: pros and cons. *Front Cell Dev Biol*, 2023. 11. P. 1255697.
11. Jin Q., Anusaksathien O., Webb S. A., Printz M. A., Giannobile W. V. Engineering of tooth-supporting structures by delivery of PDGF gene therapy vectors. *Molecular Therapy*, 2004. 9(4). P. 519–526.
12. Paz de la Torre A. I., Flores. Current Status and Future Prospects of Perinatal Stem Cells. *Genes (Basel)*, 2021. 12(1). P. 6.
13. Hicks M. R., Hiserodt J., Paras K., Fujiwara W., Eskin A., Jan M. ERBB3 and NGFR mark a distinct skeletal muscle progenitor cell in human development and hPSCs. *Nat Cell Biol*, 2018. 20. P. 46–57.

14. Szymoniuk M., Litak J., Sakwa L., Dryla A., Zezuliński W., Czyżewski W. Molecular Mechanisms and Clinical Application of Multipotent Stem Cells for Spinal Cord Injury. *Cells*, 2023. 12(1). P. 120.
15. Hoang D. M., Pham Ph. T., Bach T. Q., Ngo A. T., Nguyen Q. T., Phan T. T. Stem cell-based therapy for human diseases. *Signal Transduct Target Ther*, 2022. 7. P. 272.
16. Radwan I. A., Rady D., Abbass M. M., El Moshy S., AbuBakr N., Dörfer Ch. E., Fawzy El-Sayed K. M. Induced Pluripotent Stem Cells in Dental and Nondental Tissue Regeneration: A Review. *Stem Cells Int*, 2020. 2020. P. 1941629.
17. Draganov D. D., Santidrian A. F., Minev I., Nguyen D., Kilinc M. O., Petrov I. Delivery of oncolytic vaccinia virus by matched allogeneic stem cells. *J Transl Med*, 2019. 17. P. 100.
18. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures. *Cell*, 2006. 126. P. 663–676.
19. Yang B., Qiu Y., Zhou N., Ouyang H., Ding J., Cheng B., Sun J. Application of Stem Cells in Oral Disease Therapy. *Front Physiol*, 2017. 8. P. 197.
20. Dehkordi A. N., Babaheydari F. M., Chehelgerdi M., Dehkordi S. R. Skin tissue engineering: wound healing based on stem-cell-based strategies. *Stem Cell Res Ther*, 2019. 10(1). P. 111.
21. Wei P., Dove K. K., Bensard C., Schell J. C., Rutter J. The Force Is Strong with This One: Metabolism (Over) powers Stem Cell Fate. *Trends Cell Biol*, 2018. 28. P. 551–559.
22. Fuchs E., Blau H. M. Tissue Stem Cells: Architects of Their Niches. *Cell Stem Cell*, 2020. 27(4). P. 532–556.
23. Brunet A., Goodell M. A., Rando Th. A. Ageing and rejuvenation of tissue stem cells and their niches. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023. 24(1). P. 45–62.
24. Navarro Negredo P., Yeo R. W., Brunet A. Aging and rejuvenation of neural stem cells. *Cell Stem Cell*, 2020. 27. P. 202–223.
25. Lawrence M., Evans A., Moreau T., Bagnati M., Smart M., Hassan E. Process analysis of pluripotent stem cell differentiation to megakaryocytes. *NPJ Regen Med*, 2021. 6. P. 27.
26. Chandrasekaran V., Carta G., da Costa P. D., Gupta R., Murphy C., Feifel E. Generation of iPSC-derived renal proximal tubule-like cells. *Sci Rep*, 2021. 11. P. 11575.
27. Duff C., Baruteau J. Modelling urea cycle disorders using iPSCs. *NPJ Regen Med*, 2022. 7. P. 56.
28. Ji S., Xiong M., Chen H., Liu Y., Zhou L., Hong Y. Cellular rejuvenation: molecular mechanisms. *Signal Transduct Target Ther*, 2023. 8. P. 116.
29. Araki R., Hoki Y., Suga T., Obara C., Sunayama M., Imadome K. Genetic aberrations in iPSCs. *Nat Commun*, 2020. 11. P. 197.
30. Taguchi J., Shibata H., Kabata M., Kato M., Fukuda K., Tanaka A. DMRT1-mediated reprogramming. *Nat Commun*, 2021. 12. P. 5041.
31. Supharattanasitthi W., Carlsson E., Sharif U., Paraoan L. CRISPR/Cas9-mediated change in iPSCs. *Sci Rep*, 2019. 9. P. 174.
32. Chehelgerdi M., Dehkordi F. B., Kabiri H., Salehian-Dehkordi H., Abdolvand M. iPSCs in cancer research. *Mol Cancer*, 2023. 22. C. 189.
33. Shokouhifar A., Firouzi J., Nouri M., Sarab G. A., Ebrahimi M. NK cell upraise in cancer stem cells. *Cancer Cell Int*, 2021. 21. P. 682.
34. Khorasani H. R., Sanchouli M., Mehrani J., Sabour D. Potential of MSCs for jaw regeneration. *Int J Dent*, 2021. 2021. P. 4759492.
35. del Barrio J. L., De la Mata A., De Miguel M. P. Corneal Regeneration Using MSCs. *Cells*, 2022. 11(16). P. 2549.
36. Muir K. W., Bulters D., Willmot M., Sprigg N., Dixit A., Ward N. Neural stem cell implantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020. 91. P. 396–401.
37. Liu G.-Q., Liu Z.-X., Lin Z.-X., Chen P., Yan Y.-C., Lin Q.-R. Dopamine and stem cells. *Stem Cell Res Ther*, 2023. 14(1). P. 230.
38. Gancheva M. R., Kremer K. L., Gronthos S., Koblar S. A. Using Dental Pulp Stem Cells. *Front Neurol*, 2019. 10. P. 422.
39. Zhang W., Sun T., Li Y., Yang M., Zhao Y., Liu J. Application of stem cells in disc degeneration. *Stem Cell Res Ther*, 2022. 13. P. 70.
40. Liu D., Zheng W., Pan S., Liu Z. Concise review: stem cells in diabetic nephropathy. *Cell Death Dis*, 2020. 11(11). P. 1000.
41. Ren K., Vickers R., Murillo J., Ruparel N. B. Stem cell therapy in orofacial pain. *Front Pain Res*, 2023. 4. P. 1239633.
42. Alarcón-Apablaza J., Prieto R., Rojas M., Fuentes R., Burns J. S. Oral stem cells for bone regeneration. *Cells*, 2023. 12(10). P. 1392.
43. d'Aquino R., De Rosa A., Lanza V. Mandible repair using dental pulp stem cells. *Eur Cells Mater*, 2009. 18. P. 75–83.
44. Kassebaum N. J., Bernabé E., Dahiya M., Bhandari B., Murray C. J. L., Marcenes W. Periodontitis burden 1990–2010. *J Dent Res*, 2014. 93(11). P. 1045–1053.
45. Weng P.-L., Aure M. H., Oviatt C. E. Salivary gland stem cells. *Stem Cells*, 2019. 37(9). P. 1144–1150.
46. Yin J.-Y., Luo X.-H., Feng W.-Q., Miao S.-H., Ning T.-T., Lei Q. Dental-derived stem cells. *World J Stem Cells*, 2021. 13(5). P. 342–365.
47. Amato M., Santonocito S., Viglianisi G., Tatullo M., Isola G., Kudo Y. Oral MSCs in periodontal therapy. *Int J Mol Sci*, 2022. 23(21). P. 13419.
48. Dieterle MPH, Gross T., Steinberg Th., Tomakidi P., Becker K., Vach K. Purification of dental-pulp stem cells. *Cells*, 2022. 11(20). P. 3204.
49. Шаймарданова Л. Р., Пикалюк В. С. Перспектива вивчення стовбурових клітин в Україні. *Кримський журнал експериментальної і клінічної медицини*, 2012, Т. (5–6), № 1–2.
50. Pandamooz S., Jurek B., Dianatpour M., Haerteis S., Limm K., Oefner P. J. Chick embryo extract for stem cells. *Cell Prolif*, 2023. 56(7). P. e13397.
51. Шаймарданова Л. Р., Пикалюк В. С. Свідчення про реєстрацію авторського права на твір № 32058. Науковий твір «Систематизація стовбурових клітин в організмі». Київ, 12.02.2010 р.