

**Код УДК: 616.31**

## **ПРИМЕНЕНИЕ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ**

Авторы: Дымников Александр Борисович<sup>1</sup>, Фоменков Илья Сергеевич<sup>1</sup>, Гадеринеджати Насим<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Российский университет Дружбы Народов Им. П.Лумумбы, г.Москва, 117198, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

### **Сведения об авторах:**

Дымников А.Б.- к.м.н , доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии МИ РУДН Им. П.Лумумбы. Dymnikov\_ab@pfur.ru

Фоменков И.С. - к.м.н , доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии МИ РУДН Им. П.Лумумбы. Fomenkov\_is@pfur.ru

Гадеринеджати Насим- Студентка 5 курса стоматологического факультета МИ РУДН им. Патриса Лумумбы. Nasim.ghaderi16@gmail.com.

### **Контактное лицо:**

Гадеринеджати Насим e-mail : Nasim.ghaderi16@gmail.com.

**Резюме:** Стволовые клетки, это недифференцированные клетки, которые могут обновляться и производить различные типы клеток для регенерации. Утраченные ткани полости рта и лечение связанных с ними заболеваний были идентифицированы как терапевтическая мишень для стволовых клеток. В этом описательном обзоре сообщается о нескольких экстраоральных и внутриротовых стволовых клетках, которые можно использовать в стоматологии. В связи с тем, что дефекты кости, возникающие после потери зубов, могут привести к атрофии кости, что ограничивает успех дентальной имплантации. Целью данного исследования является обзор статей, посвященных типам стволовых клеток, использованию стволовых клеток в дентальных имплантатах у людей с атрофией кости.

**Ключевые слова:** стволовые клетки, имплантация, атрофия кости, челюсти, полость рта.

## **USE OF STEM CELLS IN DENTAL IMPLANTATION**

Dymnikov Alexandr Borisovich<sup>1</sup>, Fomenkov Iliia Sergeevich<sup>1</sup>, Ghaderinejati Nasim<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba , 117198 , Moscow, Miklukho-Maklaya st. , 6.

**Abstract:** Stem cells are undifferentiated cells that can renew themselves and produce different types of cells for regeneration. Oral tissue loss and treatment of related diseases have been identified as therapeutic targets for stem cells. This narrative review reports on several extraoral and intraoral stem cells that can be used in dentistry. Since bone defects that occur after tooth loss can lead to bone atrophy, which limits the

success of dental implants. The aim of this study is to review articles on the types of stem cells, the use of stem cells in dental implants in people with bone atrophy.

**Keywords:** stem cells, implantation, bone atrophy, jaws, oral.

## **1. Введение:**

Замена утраченных зубов дентальными имплантатами является широко распространенным методом лечения среди пациентов, врачей и ученых. Давно известно, что у тех, кто нуждается в имплантологической терапии, зачастую отсутствует достаточное количество костной ткани. Регенерация кости в области рта и челюстно-лицевой области после ее потери остаётся проблемой, и ее реконструкция по-прежнему в основном зависит от использования дополнительных методов лечения путем применения больших аутогенных трансплантатов, аллотрансплантатов, ксенотрансплантатов и синтетических аллопластических материалов [1]. В процедурах реконструкции костей аутологичная кость в настоящее время считается золотым стандартом. В этой процедуре аутологичная кость забирается у пациента и трансплантируется на место дефекта хирургами [2]. Терапия стволовыми клетками обеспечивает многообещающую стратегию тканевой инженерии для улучшения регенерации тканей и стимулирования образования как мягких, так и твердых тканей. В медицинских и стоматологических специальностях концепции тканевой инженерной терапии широко используются для восстановления функции утраченных или поврежденных тканей. Эта терапия основана на триаде, которая включает клетки с регенеративной способностью (т. е. стволовые клетки), сигнальные молекулы, такие как факторы роста, и биосовместимую матрицу, выступающую в качестве каркаса [3-5].

## **2. Материалы и методы:**

Поиск на английском языке без ограничений по времени был выполнен в электронной базе данных PubMed. Использовался следующий поисковый запрос: [применение стволовых клеток при дентальной имплантации]. Помимо электронных баз данных также использовались другие источники для поиска соответствующей информации по данной теме. Они включали в себя поиск в системе Google Scholar, Science Direct и списки литературы соответствующих исследований и обзоров.

### **2.1. Стволовые клетки:**

Стволовые клетки — это недифференцированные клетки, способные к самообновлению. Благодаря дифференциации они могут развиваться во множество различных клеточных линий. Существуют различные виды стволовых клеток. В последние годы исследования показали, что ткани полости рта являются источником стволовых клеток. Структурирование тканей в стоматологии показало многообещающие результаты в регенерации тканей полости рта или органов. У пациентов с полной

адентией резорбция кости продолжается на протяжении всей жизни, особенно в нижней челюсти, что затрудняет замену отсутствующих зубов зубными имплантатами [6]. Методы тканевой инженерии и стволовые клетки являются многообещающим способом достижения регенерации альвеолярной кости и замены самого утраченного зуба [7]. Кроме того, клинические испытания регенерации челюстной кости, применяемые в стоматологических областях, таких как имплантология, с использованием стволовых клеток и стратегий тканевой инженерии, продемонстрировали положительные результаты. Учитывая новую роль регенеративной биологии и стволовых клеток в стоматологии, может возникнуть некоторая путаница в зависимости от различных оральных и челюстно-лицевых участков, где можно получить стволовые клетки [8].

## **2.2 Происхождение:**

### **2.2.1. Плюрипотентные стволовые клетки:**

Плюрипотентные стволовые клетки при применении в стоматологии могут включать исследования по биологии и регенеративному лечению из-за их плюрипотентности и неограниченного самообновления [9].

#### **2.2.1.1. ЭСК -клетки - эмбриональные стволовые клетки**

ЭС-клетки производятся из культивируемых клеток, которые происходят от бластоцисты, в частности из ее недифференцированной внутренней клеточной массы (ранняя стадия эмбрионального развития после оплодотворения) [10].

#### **2.2.1.2. иПС-клетки - плюрипотентные стволовые клетки**

иПС-клетки обладают способностью развиваться в различные типы тканей и органов. иПС-клетки можно получить из множества мезенхимальных клеток полости рта: стволовые клетки апикального сосочка, стволовые клетки пульпы зуба и отслоившиеся стволовые клетки молочного зуба, отшелушенные стволовые клетки молочного зуба, фибробластов слизистой оболочки щеки, фибробластов десны и фибробластов периодонтальной связки [11]. Ожидается, что клетки полости рта могут стать идеальным источником иПС-клеток, которые можно применять в регенеративных процедурах для тканей пародонта, слюнных желез, утраченной челюстной кости и потери зубов [12]. В 2011 году описали, что создание комбинации между иПС-клетками и производными эмалевой матрицы может улучшить регенерацию пародонта и образование цемента периодонтальной связки и альвеолярной кости [13]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять, как контролировать их дифференциацию. Пока неясно, эквивалентны ли иПС-клетки и ЭС-клетки. Необходимо определить происхождение иПС-клеток для достижения адекватной направленной дифференцировки. Кроме того, если иПС-клетки применяются в клинической практике, важно предотвратить образование опухолей при имплантации на живом организме, поскольку в его протоколе имплантации используется онкоген с-Мус, что может вызывать опасения относительно возможных канцерогенных свойств. Однако эту проблему можно решить, заменив с-Мус на L-Мус

и перепрограммировав с использованием компонентов, которые не являются вирусными, таких как белки, микро РНК, синтетическая мРНК или эписомальные плазмиды [5].

### **2.2.2. Взрослые стволовые клетки:**

Эмбриональные стволовые клетки и взрослые стволовые клетки являются двумя из основных источников стволовых клеток, присутствующих в организме человека. Дополнительные источники могут быть получены синтетически из соматических клеток, которые известны как иПС-клетки. Взрослые стволовые клетки могут развиваться только в определенное количество видов клеток. С другой стороны, ЭС-клетки или иПС-клетки являются плюрипотентными стволовыми клетками, что означает, что они могут дифференцироваться во все виды клеток из всех трех зародышевых слоев. В тканях взрослых существует очень мало взрослых стволовых клеток, которые проходят через саморегенерацию и дифференцировку для поддержания здоровой ткани и восстановления поврежденных тканей. Известно, что они являются соматическими стволовыми клетками или постнатальными стволовыми клетками [14, 15], которые проходят через самообновление и дифференцировку для восстановления поврежденных тканей. Исследования стволовых клеток показали, что в ротовой полости и челюстно-лицевой области есть ряд источников взрослых стволовых клеток [16].

#### **2.2.2.1. МСК - Мезенхимальные стволовые клетки**

Несмотря на то, что костный мозг был исходным источником, МСК существуют альтернативы, которые были получены из других тканей взрослого человека [17–19]. Благодаря своей способности к самообновлению и способности дифференцироваться по определенным линиям при стимуляции, эти типы клеток представляют многообещающие характеристики для разработки клеточных подходов к регенерации костей [18]. В 1999 году описали МСК из гребня подвздошной кости как мультипотентные клетки, объяснив их изоляцию, экспансию в культуре и дифференциацию в хондрогенные, адипогенные и остеогенные линии [20]. Тем не менее, из-за отсутствия однородности популяции адгезивных клеток, выделенных из костного мозга, и невозможности идентифицировать окончательные маркеры для МСК, эта концепция все еще остается спорной [21].

## **2**

МСК из костного мозга человека — это мультипотентные клетки-предшественники, присутствующие в костном мозге взрослого человека. МСК из костного мозга человека можно выделить из гребня подвздошной кости [22]. Многие исследования показали, что МСК из костного мозга человека из гребня подвздошной кости могут дифференцироваться в миогенные, остеогенные, хондрогенные, адипогенные и немезенхимальные нейрогенные линии [23]. Несмотря на то, что процесс выделения МСК из костного мозга человека является относительно простым процессом, потребуется серьезная инвазивная операция, и это считается одним из главных недостатков МСК из костного мозга человека из гребня подвздошной кости. Тем не менее, эта процедура является

наиболее распространенной и используется в регенерации зубной кости в течение многих лет. Однако, в различных отчетах описывается связь между возрастом и снижением остеогенного потенциала МСК из костного мозга человека при извлечении из бедренной кости и подвздошного гребня [24, 25] и подчеркивается, что возраст донора является важным фактором для формирования костной ткани. Мы также можем получить МСК из костного мозга человека из орофациальных костей. МСК из костного мозга человека могут быть выделены из костного мозга верхней и нижней челюсти, отсасываемого во время стоматологических процедур, таких как имплантация зубов, удаление третьего моляра, ортодонтическая остеотомия или удаление кисты [26]. Исследования показали, что орофациальные МСК из костного мозга человека имеют функциональные и фенотипические различия по сравнению с ВМСК подвздошного гребня. Исследователи описали, что МСК из костного мозга человека, полученные из орофациального участка, имеют сниженный потенциал дифференцировки с различными паттернами экспрессии для нескольких генов-маркеров МСК из костного мозга человека по сравнению с полученными из подвздошной кости, бедренной кости и большеберцовой кости. Авторы статей сообщили о специфических свойствах участков МСК из костного мозга человека, полученных из орофациального и подвздошного гребня одного и того же человека, где наблюдалась большая пролиферация и способность к остеогенной дифференцировке у МСК из костного мозга человека, полученных из орофациального участка, по сравнению с таковыми из подвздошного гребня [27–34].

#### **2.2.2.3. Стволовые клетки, полученные из зубной ткани:**

Эпителиальные стволовые клетки и клетки подобные МСК, были найдены в зубных тканях. Различные источники МСК были обнаружены в зубных тканях, а также были изучены изолированные стволовые клетки [35].

#### **2.2.2.4. Стволовые/прогениторные клетки, полученные из надкостницы:**

Надкостница — это название специализированной соединительной ткани, функция которой заключается в покрытии внешней поверхности костной ткани. У длинных костей и ее мембрана есть способность оссификации образовывать минеральный внеклеточный матрикс в соответствующих условиях [36]. Внешняя область содержит эластичные волокна и фибробласты, а внутренняя область состоит из МСК, фибробластов и остеобластов, остеогенных прогениторных клеток, микрососудов и симпатических нервов [37]. Эти клетки обладают способностью дифференцироваться в адипоциты, остеобласты и хондроциты и экспрессировать типичные маркеры МСК. Это может объяснить, почему клетки, полученные из надкостницы, могут использоваться в тканевой инженерии, в частности для регенерации костей. Клинические исследования продемонстрировали положительные результаты, когда клетки, полученные из надкостницы, применялись для аугментации синуса или альвеолярного гребня, что показало надежную установку имплантата с улучшенным ремоделированием кости и образованием пластинчатой кости, а также

продемонстрировали, что после имплантации требуется более короткое время ожидания после операции. В результате в случае больших дефектов костей надкостница может быть источником стволовых/прогениторных клеток [38].

#### **2.2.2.5. Стволовые клетки, полученные из слюнных желез:**

Стволовые клетки, полученные из слюнных желез, были изучены для использования в аутологичной трансплантации, для инженерии железистой ткани и для клеточного лечения. Эндодерма происходит из слюнных желез, которые состоят из эпителиальных клеток из протоков и ацинарных клеток с экзокринной способностью. Эпителий пролиферирует, когда происходит соединение протоков слюнных желез, и ацинарные клетки подвергаются апоптозу. Стволовые клетки, которые могут дифференцироваться во все виды эпителиальных клеток внутри железы, еще не были описаны в литературе [39, 40].

#### **2.2.2.6. Стволовые клетки, полученные из жировой ткани:**

Жировая ткань изучалась как источник стволовых клеток в регенеративной медицине, и она считается обильным источником МСК [41]. Ожидается, что стволовые клетки, полученные из жировой ткани станут альтернативным источником МСК при регенерации костей в стоматологической области, поскольку они представляют собой надежный остеогенез [42]. Практичность использования стволовых клеток, полученные из жировой ткани в *GBR* и имплантационной хирургии уже была проверена [43].

### **2.3. Исследования, проведенные на людях с использованием стволовых клеток**

В 2011 и 2014, сообщили, что мезенхимальные стволовые клетки, полученные из аспирата заднего подвздошного гребня и посеянные на частицах Bio-Oss®, могут привести к регенерации достаточного количества новой кости, что позволяет надежно вставлять зубные имплантаты в сроки, аналогичные применению либо чисто аутогенной кости, либо смеси аутогенной кости и Bio-Oss®. Показатели выживаемости имплантатов после 12 месяцев нагрузки составили от 91% до 100% [44, 45]. В исследовании в 2015 году проводилась терапия обогащенными стволовыми клетками CD90+, которые использовались при синус-лифтинге. Было выявлено формирование лучшего качества кости, а также процент трансплантированных аутологичных клеток CD90+, значительно коррелирующий с качеством сформированной новой кости [46]. В 2018 году, сообщили об успешном увеличении заднего альвеолярного гребня у участников его исследования после нового протокола с использованием мезенхимальных стволовых клеток, полученных из костного мозга [47]. Хотя реконструкция этой области была сложной из-за наличия сравнительно плохого кровоснабжения, нестерильной среды и оральных функций, таких как жевание, речь и глотание, которые мешали выживанию трансплантата, но ключевым определяющим фактором, как подчеркивает автор, было использование критического количества клеток, используемых для регенерации. Критическое количество клеток и соотношение клеток к биоматериалу,

использованные в этом клиническом испытании, были взяты из результатов доклинического исследования, где  $20 \times 10^6$  мезенхимальных стволовых клеток были объединены с  $1 \text{ см}^3$  двухфазного фосфата кальция [48]. В 2017 году использовали Ixumyelocel-t, посеянный на  $\beta$ -ТСР, для реконструкции альвеолярных расщелин и травматических деформаций у взрослых людей. Терапия Ixumyelocel-t использует воспроизводимые протоколы изоляции и расширения клеток, которые могут генерировать клеточные популяции, характеризующиеся наличием CD90+ МСК, CD14+ моноцитов/макрофагов и моноклеарных клеток последовательным и предсказуемым образом [49]. В 2017 году инъекционная кость использовалась, в которых МСК из костного мозга человека смешивались с богатой тромбоцитами плазмой (БТП) для формирования коагулированной массы. Использование БТП с МСК из костного мозга человека основывалось на предположении, что БТП содержит -бриноген, который при активации трансформируется в сеть brin, образуя матрицу и цитокинетические элементы, такие как трансформирующий фактор роста, тромбоцитарный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов и инсулиноподобный фактор роста, которые могли бы побудить МСК превращаться в остеобласты [50]. Кроме того, сформированная матрица костного трансплантата могла быть легко помещена в сложные дефекты формы вокруг имплантатов, что привело к успешной регенерации кости и одновременной установке имплантатов. В этом исследовании средняя остаточная высота кости увеличилась через 2 года после операции. Однако рентгенологически не наблюдалось дальнейшей резорбции регенерированной кости, а также эта регенерированная кость сохранялась в синусном дне, который был поднят с помощью тканеинженерной кости [51]. Другое важное исследование было проведено в 2016 году, где процедура синус-лифтинга была выполнена путем объединения мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани с керамическими чешуйками фосфата кальция в одноэтапной хирургической процедуре. Это наблюдаемое явление было приписано либо трансдифференциации стволовых клеток, полученных из жировой ткани в стромально васкулярной фракции (СВФ-терапия) в направлении костеобразующих клеток, либо усиленному паракринному привлечению трансдифференциации стволовых клеток, полученных из жировой ткани клеток-предшественников из латерального костного окна, закрывающего отсек для реконструкции кости [52]. Тканевая инженерия кости, содержащая периостальные клетки, использовалась в 2010 году для увеличения дна верхнечелюстной пазухи. Изоляция периостальных клеток проводилась с использованием образцов биопсии, взятых из надкостницы, которые затем ресуспендировались и культивировались. Эту клеточную суспензию загружали в полимерные. Затем клеточно-полимерные конструкции трансплантировали в синус-лифтинг в тестовой группе через 8 недель после сбора [53]. Аналогичное исследование было проведено в 2004 году с использованием тканевой инженерии кости, содержащей периостальные клетки и полимерные. Автор описал стволовые клетки, полученные из

надкостницы, загруженные на подходящую матрицу, как надежный метод для синус-лифтинга и одновременной или вторичной установки дентальных имплантатов [54].

### **3. Обсуждение:**

Терапия стволовыми клетками используется в качестве терапевтического метода для регенерации костей в дефектах костей вокруг имплантата. В этой связи был проведен обзор литературы для анализа эффективности стратегий регенерации костей с использованием стволовых клеток, который показал, что использование стволовых клеток имеет значительные преимущества по сравнению с традиционными подходами. Для получения большего количества научных доказательств следует провести больше исследований, таких как рандомизированные контролируемые клинические испытания с длительным наблюдением. Также необходимо тщательное понимание биологических процессов во время регенерации костей, что имеет решающее значение для разработки более эффективных клинических стратегий регенерации костей на основе стволовых клеток. Иммуномодулирующая функция МСК также важна для подавления локального иммунного ответа во время трансплантации и достижения оптимальной регенерации тканей.

### **4. Заключение**

В этой статье были исследованы типы стволовых клеток. Мы обсудили новые методы лечения и использование стволовых клеток в зубных имплантатах для людей с остеопорозом. Современная научная литература сходится во мнении, что терапия стволовыми клетками оказывает положительное влияние на регенерацию кости. Хотя инженерия костной ткани доказала свою ценность в исследованиях на животных, особенно при регенерации костей при дефектах критического размера длинных костей, а также при их пероральном применении в модели экстракционной лунки, у людей она становится немного непредсказуемым методом при лечении дефектов большого размера или во время лечения ранней установки или загрузки имплантатов. Эта непредсказуемая природа может быть связана с изменением источника или распространением этих стволовых клеток. Таким образом, эти ограничения остаются проблемой для внедрения терапии стволовыми клетками в клиническую практику в будущем.

#### **Список литературы :**

1. Peleg M, Sawatari Y, Marx RN, et al. Use of corticocancellous allogeneic bone blocks for augmentation of alveolar bone defects. *Int J Oral Maxillofacial Implants.* 2010;25:153–162.
2. Sakkas A, Wilde F, Heufelder M, Winter K, Schramm A. Autogenous bone grafts in oral implantology-is it still a gold standard. A consecutive review of 279 patients with 456 clinical procedures. *Int J Implant Dent.* 2017;3:23.
3. Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J Cell Physiol.* 2007;213:341–347.
4. Quarto R, Mastrogiacomo M, Cancedda R, et al. Repair of large bone defects with the use of autologous bone marrow stromal cells. *N Engl J Med.* 2001;344:385–386.

5. Rayment EA, Williams DJ. Concise review: mind the gap: challenges in characterizing and quantifying cell- and tissue-based therapies for clinical translation. *Stem Cell*. 2010;28:996–1004.
6. H. Egusa. iPS cells in dentistry. *Clinical Calcium*. 2012;22:67–73.
7. T. Kubo, K. Doi, K. Hayashi et al., Comparative evaluation of bone regeneration using spherical and irregularly shaped granules of interconnected porous hydroxylapatite. A beagle dog study. *Journal of Prosthodontic Research*. 2011;55(2):104–109.
8. C. Jakobsen, J. A. Sorensen, M. Kassem, and T. H. Thygesen. Mesenchymal stem cells in oral reconstructive surgery: a systematic review of the literature. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2013;40(9):693–706.
9. J. Wray, T. Kalkan, and A. G. Smith. The ground state of pluripotency. *Biochemical Society Transactions*. 2010;38(4):1027–1032.
10. J. A. Thomson, J. Itskovitz Eldor, S. S. Shapiro et al., Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998;282(5391):1145–1147.
11. N. Wada, B. Wang, N. H. Lin, A. L. Laslett, S. Gronthos, and P. M. Bartold. Induced pluripotent stem cell lines derived from human gingival fibroblasts and periodontal ligament fibroblasts. *Journal of Periodontal Research*. 2011;46(4):438–447.
12. K. Otsu, R. Kishigami, A. Oikawa-Sasaki et al., Differentiation of induced pluripotent stem cells into dental mesenchymal cells. *Stem Cells and Development*. 2012;21(7):1156–1164.
13. X. Duan, Q. Tu, J. Zhang et al., Application of induced pluripotent stem (iPS) cells in periodontal tissue regeneration. *Journal of Cellular Physiology*. 2011;226(1):150–157.
14. H. E. Young and A. C. Black Jr. Adult stem cells. *The Anatomical Record. Part A, Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*. 2004;276(1):75–102.
15. H. Egusa, W. Sonoyama, M. Nishimura, I. Atsuta, and K. Akiyama. Stem cells in dentistry— part I : stem cell sources. *Journal of Prosthodontic Research*. 2012;56(3):151–165.
16. C. Mangano, F. Paino, R. d'Aquino et al., Human dental pulp stem cells hook into biocoral scaffold forming an engineered biocomplex. 2011;6(4):e18721.
17. H. H. Ahn, K. S. Kim, J. H. Lee et al., In vivo osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells in an injectable in situ-forming gel scaffold. *Tissue Engineering Part A*. 2009;15(7):1821–1832.
18. A. Cicconetti, B. Sacchetti, A. Bartoli et al., Human maxillary tuberosity and jaw periosteum as sources of osteoprogenitor cells for tissue engineering. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. 2007;104(5):618.e1–618.e12.
19. G. J. Meijer, J. D. de Bruijn, R. Koole, and C. A. van Blitterswijk. Cell based bone tissue engineering in jaw defects. *Biomaterials*. 2008;29(21):3053–3061.
20. M. F. Pittenger, A. M. Mackay, S. C. Beck et al., Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999;284(5411):143–147.
21. M. Ishii, C. Koike, A. Igarashi et al., Molecular markers distinguish bone marrow mesenchymal stem cells from fibroblasts. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2005;332(1):297–303.
22. A. R. Derubeis and R. Cancedda. Bone marrow stromal cells (BMSCs) in bone engineering: limitations and recent advances. *Annals of Biomedical Engineering*. 2004;32(1):160–165.
23. H. Egusa, F. E. Schweizer, C. C. Wang, Y. Matsuka, and I. Nishimura. Neuronal differentiation of bone marrow derived stromal stem cells involves suppression of discordant phenotypes through gene silencing. *The Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(25):23691–23697.
24. K. Stenderup, J. Justesen, E. F. Eriksen, S. I. S. Rattan, and M. Kassem. Number and proliferative capacity of osteogenic stem cells are maintained during aging and in patients with osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2001;16(6):1120–1129.

25. S. C. Mendes, J. M. Tibbe, M. Veenhof et al., Bone tissue- engineered implants using human bone marrow stromal cells: effect of culture conditions and donor age. *Tissue Engineering*. 2002;8(6):911–920.
26. S. Nishida, N. Endo, H. Yamagiwa, T. Tanizawa, and H. E. Takahashi. Number of osteoprogenitor cells in human bone marrow markedly decreases after skeletal maturation. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 1999;17(3):171–177.
27. T. Matsubara, K. Suardita, M. Ishii et al., Alveolar bone marrow as a cell source for regenerative medicine: differences between alveolar and iliac bone marrow stromal cells,” *Journal of Bone and Mineral Research*. 2005;20(3):399–409.
28. C. M. G. Donovan, L. N. C. Dickerson, M. J. W. Hellstein, and M. L. J. Hanson. Autologous calvarial and iliac onlay bone grafts in miniature swine. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1993;51(8):898–903.
29. R. Crespi, R. Vinci, P. Cappare, E. Gherlone, and G. E. Romanos. Calvarial versus iliac crest for autologous bone graft material for a sinus lift procedure: a histomorphometric study. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2007;22(4):527–532.
30. W. A. Borstlap, K. L. W. M. Heidbuchel, H. P. M. Freihofer, and A. M. Kuijpers-Jagtman. Early secondary bone grafting of alveolar cleft defects. A comparison between chin and rib grafts. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 1990;18(5)201–205.
31. R. Koole, H. Bosker, and F. N. van der Dussen. Late secondary autogenous bone grafting in cleft patients comparing mandibular (ectomesenchymal) and iliac crest (mesenchymal) grafts. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 1989;17(1):28–30.
32. S. O. Akintoye, T. Lam, S. Shi, J. Brahim, M. T. Collins, and P. G. Robey. Skeletal site-specific characterization of orofacial and iliac crest human bone marrow stromal cells in same individuals. *Bone*. 2006;38(6):758–768.
33. I. H. Chung, T. Yamaza, H. Zhao, P. H. Choung, S. Shi, and Y. Chai. Stem cell property of post migratory cranial neural crest cells and their utility in alveolar bone regeneration and tooth development. *Stem Cells*. 2009;27(4):866–877.
34. J. Han, H. Okada, H. Takai, Y. Nakayama, T. Maeda, and Y. Ogata. Collection and culture of alveolar bone marrow multipotent mesenchymal stromal cells from older individuals. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2009;107(6):1198–1204.
35. K. Akiyama, C. Chen, S. Gronthos, and S. Shi. Lineage differentiation of mesenchymal stem cells from dental pulp, apical papilla, and periodontal ligament. *Methods in Molecular Biology*. 2012;887:111–121.
36. H. B. Fell. The osteogenic capacity in vitro of periosteum and endosteum isolated from the limb skeleton of fowl embryos and young chicks. *Journal of Anatomy*. 1932;66(2):157–180.
37. M. D. Ball, I. C. Bonzani, M. J. Bovis, A. Williams, and M. M. Stevens. Human periosteum is a source of cells for orthopedic tissue engineering: a pilot study. *Clinical Orthopedics and Related Research*. 2011;469(11):3085–3093.
38. S. J. Zhu, B. H. Choi, J. Y. Huh, J. H. Jung, B. Y. Kim, and S. H. Lee .A comparative qualitative histological analysis of tissue-engineered bone using bone marrow mesenchymal stem cells, alveolar bone cells, and periosteal cells. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. 2006;101(2):164–169.
39. P. C. Denny and P. A. Denny. Dynamics of parenchymal cell division, differentiation, and apoptosis in the young adult female mouse submandibular gland. *The Anatomical Record*. 1999;254(3):408–417.
40. Y. G. Man, W. D. Ball, L. Marchetti, and A. R. Hand. Contributions of intercalated duct cells to the normal parenchyma of submandibular glands of adult rats. *The Anatomical Record*. 2001;263(2):202–214.
41. H. Mizuno, M. Tobita, and A. C. Uysal. Concise review: adipose-derived stem cells as a novel tool for future regenerative medicine. *Stem Cells*. 2012;30(5):804–810.
42. S. Kern, H. Eichler, J. Stoeve, H. Kluter, and K. Bieback. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells*. 2006;24(5):1294–1301.
43. K. Mesimäki, B. Lindroos, J. Törnwall et al., Novel maxillary reconstruction with ectopic bone formation by GMP adipose stem cells. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;38(3).201–209.

44. Rickert D, Sauerbier S, Nagursky H, Menne D, Vissink A, Raghoobar GM. Maxillary sinus or elevation with bovine bone mineral combined with either autogenous bone or autogenous stem cells: a prospective randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2011;22:251–258.
45. Rickert D, Vissink A, Slot WJ, Sauerbier S, Meijer HJ, Raghoobar GM. Maxillary sinus or elevation surgery with BioOss® mixed with a bone marrow concentrate or autogenous bone: test of principle on implant survival and clinical performance. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014;43:243-247.
46. Kaigler D, Avila-Ortiz G, Travan S, et al. Bone engineering of maxillary sinus bone deficiencies using enriched CD90+ stem cell therapy: a randomized clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2015;30:1206–1216.
47. Gjerde C, Mustafa K, Hellem S, et al. Cell therapy induced regeneration of severely atrophied mandibular bone in a clinical trial. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9:213.
48. Brennan MA, Renaud A, Amiaud J, et al. Pre-clinical studies of bone regeneration with human bone marrow stromal cells and biphasic calcium phosphate. *Stem Cell Res Ther.* 2014;5:114.
49. Bajestan MN, Rajan A, Edwards SP, et al. Stem cell therapy for reconstruction of alveolar cleft and trauma defects in adults: a randomized controlled, clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2017;19:793–801.
50. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, George KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;85:638-646.
51. Yamada Y, Nakamura S, Ito K, et al. Injectable tissue- engineered bone using autogenous bone marrow-derived stromal cells for maxillary sinus augmentation: clinical application report from a 2-6 year follow-up. *Tissue Eng.* 2008;14:1699–1707.
52. Prins HJ, Schulten EA, Ten Bruggenkate CM, Klein-Nulend J, Helder MN. Bone regeneration using the freshly isolated autologous stromal vascular fraction of adipose tissue in combination with calcium phosphate ceramics. *Stem Cells Transl Med.* 2016;5:1362-1374.
53. Voss P, Sauerbier S, Wiedmann-Al-Ahmad M, et al. Bone regeneration in sinus lifts: comparing tissue-engineered bone and iliac bone. *Br J Oral Maxillofacial Surg.* 2010;48:121–126.
54. Schimming R, Schmelzeisen R. Tissue-engineered bone for maxillary sinus augmentation. *J Oral Maxillofacial Surg.* 2004;62:724–729.