ГИСТОГЕНЕЗ И СТРОЕНИЕ ТВЁРДЫХ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ ЗУБА

Дехканова Нилуфар Ташпулатовна – старший преподаватель
Орипов Бехруз – студент
Самаркандский государственный медицинский университет (Самарканд, Узбекистан)

Аннотация. *Изучение гистогенеза и тонкого строения тканей зуба представляет фундаментальную основу для понимания патогенеза кариеса, болезней пародонта и некариозных поражений твёрдых тканей. Знание клеточных источников, молекулярных механизмов дифференцировки и морфологии сформированных тканей определяет обоснованность диагностических и терапевтических решений в клинической стоматологии.*

Цель. *Систематизировать современные данные об эмбриональных источниках, этапах дифференцировки клеток и архитектонике твёрдых (эмаль, дентин, цемент) и мягких (пульпа зуба) тканей на основе данных классической гистологии, электронной микроскопии и молекулярной биологии.*

Результаты. *Все ткани зуба имеют двойное эмбриональное происхождение: эктодермальное (эпителий эмалевого органа) и мезенхимальное (клетки нервного гребня). Амелобласты синтезируют эмаль — наиболее минерализованную ткань организма (96% гидроксиапатита). Одонтобласты формируют предентин и зрелый дентин, сохраняя функциональную активность на протяжении всей жизни пульпы. Цементобласты продуцируют цемент, обеспечивающий механическое прикрепление волокон Шарпея. Пульпа зуба — рыхлая соединительная ткань, выполняющая трофическую, сенсорную, репаративную и защитную функции.*

Заключение. *Морфофункциональные особенности тканей зуба определяются уникальными путями клеточной дифференцировки под контролем сигнальных каскадов Wnt, BMP, FGF и Notch. Понимание этих механизмов открывает перспективы для регенеративной стоматологии.*

Ключевые слова: *гистогенез зуба, эмаль, дентин, цемент, пульпа зуба, амелобласты, одонтобласты, зубной орган, одонтогенез, нервный гребень.*

TISHNING QATTIQ VA YUMSHOQ TO‘QIMALARINING GISTOGENEZI VA TUZILISHI

Dehkanova Nilufar Tashpulatovna – katta o‘qituvchi
Oripov Behruz – talaba
Samarqand davlat tibbiyot universiteti (Samarqand, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Tish to‘qimalarining gistogenezi va nozik tuzilishini o‘rganish kariyes, parodont kasalliklari va qattiq to‘qimalarning nokariyesli shikastlanishlarining patogenezini tushunish uchun fundamental asos hisoblanadi. Hujayra manbalari, differensiatsiyaning molekulyar mexanizmlari va shakllangan to‘qimalar morfologiyasi haqidagi bilimlar klinik stomatologiyada diagnostik va terapevtik qarorlarning asoslanganligini belgilaydi.*

Maqsad. *Klassik gistologiya, elektron mikroskopiya va molekulyar biologiya ma’lumotlari asosida qattiq (emal, dentin, sement) va yumshoq (tish pulpasi) to‘qimalarning embrional manbalari, hujayra differensiatsiyasi bosqichlari va arxitektonikasi haqidagi zamonaviy ma’lumotlarni tizimlashtirish.*

Natijalar. *Tishning barcha to‘qimalari ikki xil embrional kelib chiqishga ega: ektodermal (emal organining epiteli) va mezenximal (neyral qirraning hujayralari). Ameloblastlar — organizmning eng ko‘p minerallashgan to‘qimasi bo‘lgan emalni (96% gidroksiapatit) sintez qiladi. Odontoblastlar predentin va yetuk dentinni hosil qilib, pulpa hayoti davomida funksional faolligini saqlab qoladi. Sementoblastlar Sharpey tolalarining mexanik birikishini ta'minlovchi sementni ishlab chiqaradi. Tish pulpasi — trofik, sensorli, reparativ va himoya vazifalarini bajaruvchi bo‘sh biriktiruvchi to‘qimadir.*

Xulosa. *Tish to‘qimalarining morfofunksional xususiyatlari Wnt, BMP, FGF va Notch signal kaskadlari nazorati ostida hujayra differensiatsiyasining o‘ziga xos yo‘llari bilan belgilanadi. Ushbu mexanizmlarni tushunish regenerativ stomatologiya uchun istiqbolli imkoniyatlar ochadi.*

Kalit so‘zlar: tish gistogenezi, emal, dentin, sement, tish pulpasi, ameloblastlar, odontoblastlar, tish organi, odontogenez, neyral qirra.

HISTOGENESIS AND STRUCTURE OF HARD AND SOFT DENTAL TISSUES

Dehkanova Nilufar Tashpulatovna – senior lecturer
Oripov Behruz – student
Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan)

Abstract. *The histogenesis and fine structure of dental tissues constitute the fundamental basis for understanding the pathogenesis of caries, periodontal diseases, and non-carious lesions. Knowledge of cellular origins, molecular differentiation mechanisms, and morphology of fully formed tissues underpins evidence-based diagnosis and therapy in clinical dentistry.*

Objective. *To systematise current data on embryonic origins, cell differentiation stages, and architectural organisation of hard (enamel, dentine, cementum) and soft (dental pulp) tissues based on classical histology, electron microscopy, and molecular biology.*

Results. *All dental tissues share a dual embryonic origin: ectodermal (enamel organ epithelium) and mesenchymal (neural crest cells). Ameloblasts synthesise enamel — the most mineralised tissue of the body (96% hydroxyapatite). Odontoblasts form predentine and mature dentine, maintaining functional activity throughout pulp life. Cementoblasts produce cementum, which anchors Sharpey's fibres. The dental pulp is loose connective tissue fulfilling trophic, sensory, reparative, and defensive functions.*

Conclusion. *Morphofunctional characteristics of dental tissues are determined by unique cell differentiation pathways under the control of Wnt, BMP, FGF, and Notch signalling cascades. Insight into these mechanisms opens avenues for regenerative dentistry.*

Keywords: *tooth histogenesis; enamel, dentine, cementum, dental pulp, ameloblasts, odontoblasts, dental organ, odontogenesis, neural crest.*

Введение.

Зуб является уникальным органом, в котором одновременно присутствуют ткани двух принципиально разных эмбриональных происхождений: эктодермального и мезенхимального. Это делает одонтогенез (зубообразование) одной из наиболее сложных и детально изученных моделей органогенеза у млекопитающих [1, 2].

Твёрдые ткани зуба — эмаль, дентин и цемент — обеспечивают механические функции: выдерживание жевательных нагрузок, достигающих у моляров 400–800 Н, и защиту пульпы от внешних воздействий [3]. Мягкая ткань — пульпа — является источником питания и сенсорной иннервации, а также основным компартментом для репаративной реакции в ответ на повреждение [4].

Современное понимание гистогенеза зуба базируется на классических гистологических работах (Ten Cate, 1998; Nanci, 2017), данных трансмиссионной (ТЭМ) и сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), а также молекулярно-биологических исследованиях, идентифицировавших ключевые транскрипционные факторы (Msx1, Msx2, Pax9, Pitx2, Runx2, DSPP, AMELX) и сигнальные пути, контролирующие одонтогенез [5, 6].

Цель настоящего обзора — систематически изложить данные о гистогенезе каждой из тканей зуба и их зрелой морфологии на клеточном и субклеточном уровне.

2. ЭМБРИОНАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ОДОНТОГЕНЕЗА

2.1. Источники клеток зубного органа

Одонтогенез начинается на 6–7-й неделе эмбрионального развития человека с утолщения орального эпителия — первичной эмалевой пластины (lamina dentalis). Эпителиальный компонент зубного зачатка полностью происходит из орального эктодерма, тогда как клетки зубного сосочка и зубного фолликула представляют собой мигрировавшие клетки нервного гребня (cranial neural crest cells, CNCC) — особой популяции клеток, обладающей широкими потенциями к дифференцировке [7].

Индукционные взаимодействия между эпителием и мезенхимой регулируются молекулами семейств BMP (bone morphogenetic proteins), FGF (fibroblast growth factors), Wnt и Shh (Sonic Hedgehog). Экспериментальные данные (рекомбинантные культуры тканей, нокаутные мыши) показали, что инициальный одонтогенный потенциал локализован в эпителии, однако к стадии шапочки он переходит к мезенхиме [8].

2.2. Стадии морфогенеза зубного зачатка

Морфологически выделяют четыре основные стадии развития зубного зачатка.

Стадия «почки» (bud stage, 8–9 нед.). Локальное пролиферативное утолщение орального эпителия; клетки имеют высокий ядерно-цитоплазматический индекс. Молекулярный маркёр — Shh в эпителии, Pax9 и Msx1 в подлежащей мезенхиме [9].

Стадия «шапочки» (cap stage, 11–12 нед.). Формируется эмалевый орган, состоящий из наружного эмалевого эпителия (ОЭЭ), внутреннего эмалевого эпителия (ВЭЭ), звёздчатого ретикулума (stratum reticulare) и промежуточного слоя (stratum intermedium). Мезенхима организуется в зубной сосочек (будущий дентин и пульпа) и зубной фолликул (будущий цемент, периодонт и альвеолярная кость) [10].

Стадия «колокола» (bell stage, 14–18 нед.). Завершается гистологическая дифференцировка. Клетки ВЭЭ дифференцируются в преамелобласты, затем в амелобласты. Периферические клетки зубного сосочка, контактирующие с ВЭЭ, дифференцируются в одонтобласты. Разграничиваются коронковая и корневая части зубного зачатка [10].

Стадия апозиции и минерализации. Секреция органического матрикса и его последующая минерализация. Амелобласты и одонтобла-

сты секретируют матрикс в направлениях, противоположных друг другу: амелобласты апикально, одонтобласты — в сторону пульпы [11].

3. ГИСТОГЕНЕЗ И СТРОЕНИЕ ЭМАЛИ

3.1. Амелогенез

Амелогенез — процесс образования эмали, осуществляемый исключительно амелобластами (клетками ВЭЭ). Это необратимый процесс: после прорезывания зуба и апоптоза зрелых амелобластов реставрация эмали биологическим путём невозможна. Выделяют три фазы амелогенеза [12]:

1. Фаза секреции (secretory stage). Амелобласты приобретают высокопризматическую форму (высота 60–65 мкм) с выраженным отростком Томса (Tomes' process) на апикальном полюсе. Клетки активно секретируют амелогенины (AMELX, AMELY — ~90% органического матрикса), энамелины (ENAM) и амелобластин (AMBN). Параллельно происходит первичная кристаллизация гидроксиапатита Ca10(PO4)6(OH)2 в виде игольчатых кристаллов, ориентированных параллельно оси отростка Томса [13].

2. Переходная фаза. Амелобласты уменьшаются в размерах, отросток Томса редуцируется. Запускается активная протеолитическая деградация органического матрикса с участием матриксных металлопротеиназ (MMP-20) и калликреина (KLK4). Процент органики снижается с 20% до <1% [14].

3. Фаза созревания (maturation stage). Амелобласты становятся «гофрированными» (ruffle-ended) и «гладко-концевыми» (smooth-ended) и чередуются. Рост кристаллов гидроксиапатита происходит в ширину: кристаллы достигают 40–70 нм в диаметре и нескольких микрометров в длину. Степень минерализации возрастает до 96% (по весу) [15].

3.2. Гистологическое строение зрелой эмали

Зрелая эмаль — наиболее твёрдая ткань организма человека (твёрдость по Виккерсу 250–360 HV, модуль упругости 70–80 ГПа). Основной структурной единицей является эмалевая призма (prism, rod) — пучок кристаллов гидроксиапатита, ориентированных относительно друг друга под углом ~6°, диаметром 3–6 мкм [16].

В поперечном срезе призма имеет «замочнообразный» (keyhole) профиль: округлое «тело» (head) шириной 5–6 мкм и «хвост» (tail) шириной 2–3 мкм. Тела соседних призм вписаны в хвосты предыдущих, образуя трёхмерную мозаику. Межпризменное вещество (interprismatic enamel) представляет собой кристаллы гидроксиапатита, ориентированные под углом ~60° к кристаллам призмы [17].

Выделяют следующие морфологические особенности зрелой эмали, видимые на шлифах:

Линии Ретциуса (incremental lines of Retzius) — периодические полосы, отражающие ритмичность апозиционного роста (циркадианный ритм); соответствуют паузам в минерализации. Интервал между линиями составляет 4–8 мкм, что соответствует суточному приросту эмали [18].

Перикиматы (perikymata) — поверхностные валики, являющиеся наружными проявлениями линий Ретциуса.

Полосы Гунтера–Шрегера (Hunter–Schreger bands, HSB) — чередующиеся тёмные и светлые зоны на продольных шлифах (паразоны и диазоны), обусловленные переплетением призм из соседних рядов. Данная архитектоника существенно увеличивает трещиностойкость эмали, предотвращая распространение трещин по поверхности контакта призм [19].

Эмалевые веретёна (enamel spindles) — короткие тупоконечные отростки одонтобластов, захваченные в формирующейся эмали; расположены перпендикулярно дентино-эмалевому соединению.

Эмалевые пластинки (lamellae) и пучки (tufts) — дефекты минерализации, тянущиеся в глубину эмали. Пластинки — тонкие органические листки, доходящие до ДЭС или сквозь неё; потенциальный путь распространения кариозного процесса [20].

Дентино-эмалевое соединение (ДЭС, dentin–enamel junction, DEJ) — зона перехода между эмалью и дентином, не являющаяся резкой границей: ДЭС имеет «гребенчатый» профиль с взаимными выступами эмали и дентина глубиной 10–100 мкм, что обеспечивает механическое сцепление и перераспределение нагрузки [21].

4. ГИСТОГЕНЕЗ И СТРОЕНИЕ ДЕНТИНА

4.1. Дентиногенез

Дентиногенез начинается раньше амелогенеза: первые одонтобласты дифференцируются под индукционным влиянием ВЭЭ. Клетки зубного сосочка вблизи ВЭЭ вытягиваются, приобретают высокопризматическую форму (высота 40–50 мкм) и поляризуются: ядро смещается к базальному полюсу, синтетический аппарат (ГЭС, комплекс Гольджи) концентрируется в апикальной части клетки [22].

Одонтобласты секретируют органический матрикс предентина (predentine) — 90% которого составляет коллаген I типа; остаток представлен гликопротеинами (дентинный сиалофосфопротеин — DSPP, распадающийся на дентинный фосфопротеин — DPP, и дентинный сиалопротеин — DSP), матриксными белками дентина (DMP1), фибронектином и остеокальцином [23]. Предентин — неминерализованный слой толщиной 10–40 мкм — расположен непосредственно прилежащим к одонтобластам.

Зона минерализующего дентина (дентин-фронт, mineralising front) расположена на расстоянии 10–30 мкм от границы с предентином. Минерализация происходит через два механизма: 1) пузырьковый — матриксные везикулы диаметром 100–300 нм, отшнуровывающиеся от клеточных отростков, накапливают Ca^{2+} и PO_4^{3-}, инициируя формирование первичных кристаллов; 2) на поверхности коллагеновых фибрилл при участии DPP, имеющего аффинитет к ионам кальция и поверхности кристалла [24].

4.2. Типы дентина

Плащевой дентин (mantle dentine) — наружный слой толщиной 10–30 мкм, первый сформированный, характеризующийся крупными коллагеновыми фибриллами, ориентированными перпендикулярно ДЭС (фибриллы фон Корффа), более низкой степенью минерализации и крупными кристаллами апатита. Функция — амортизация нагрузок на границе с эмалью [25].

Циркулярный (перитубулярный и интертубулярный) дентин. Основной объём дентина представлен двумя компартментами: перитубулярным дентином — высокоминерализованным слоем непосредственно вокруг дентинного канальца (микротвёрдость 2,45–4,5 ГПа, практически лишён коллагена) и интертубулярным дентином — основной массой, содержащей коллагеновые фибриллы диаметром 50–100 нм, ориентированные перпендикулярно канальцам [26].

Третичный (реактивный / репаративный) дентин — формируется в ответ на патологические раздражители (кариес, препарирование, истирание). Реактивный дентин секретируется существующими одонтобластами над раздражённой зоной; репаративный — новыми одонтобластоподобными клетками, дифференцировавшимися из субодонтобластического слоя пульпы. Репаративный дентин менее регулярен, содержит клеточные включения и атубулярные зоны [27].

4.3. Дентинные канальцы

Дентинные канальцы (dentinal tubules) — цилиндрические каналы диаметром 0,5–1,5 мкм в пришеечной трети и 2,5–3 мкм вблизи пульпы. Плотность канальцев возрастает от 15 000/мм² у ДЭС до 65 000/мм² у пульпарной камеры [28]. В просвете канальцев находится отросток одонтобласта (odontoblastic process), окружённый перитубулярной жидкостью. Гидродинамическое перемещение этой жидкости при термических, осмотических или тактильных раздражителях активирует ноцицептивные волокна в пульпе — основа гидродинамической теории дентинной чувствительности Brannström (1960) [29].

5. ГИСТОГЕНЕЗ И СТРОЕНИЕ ЦЕМЕНТА

5.1. Цементогенез

Цемент образуется клетками зубного фолликула — ещё одной производной CNCC. Необходимым условием цементогенеза является фрагментация эпителиального корневого влагалища Гертвига (HERS, Hertwig's epithelial root sheath): фенестрация HERS создаёт контакт между фолликулярными клетками и поверхностью корневого дентина. Отростки клеток HERS выделяют эмаль-связанные белки (включая амелобластин и амелотин), которые инициируют дифференцировку фолликулярных клеток в цементобласты и способствуют адгезии к дентину [30].

Цементобласты синтезируют матрикс, на 90% представленный коллагеном I типа, а также цементом-специфичными белками: цементин (cementum protein 1, CEMP1) и CAP (cementum attachment protein). Минерализация матрикса происходит через матриксные везикулы с формированием кристаллов апатита более низкой степени упорядоченности по сравнению с дентином [31].

5.2. Типы цемента

Бесклеточный афибриллярный цемент (acellular afibrillar cementum) — тонкий слой на эмали у ЦЭС (цементно-эмалевого соединения), не содержащий волокон Шарпея и клеток.

Бесклеточный волокнистый цемент (acellular extrinsic fiber cementum, AEFC) — основной тип в коронковой трети корня. Полностью состоит из минерализованных волокон Шарпея (внешних коллагеновых волокон периодонтальной связки); цементобласты остаются на поверхности и не захватываются матриксом. Выполняет функцию крепления связки [32].

Клеточный волокнистый цемент (cellular intrinsic fiber cementum, CIFC) — преобладает в апикальной трети и области бифуркации. Содержит замурованные цементоциты — бывшие цементобласты с длинными отростками в каналикулах, похожих на остеоциты в кости. Скорость аппозиции выше, что обеспечивает компенсацию атриции и реакцию на смещение зуба [33].

Степень минерализации цемента составляет 45–50% (по весу), что значительно ниже, чем у дентина (70%) и эмали (96%). Это обусловливает низкую твёрдость (25–35 HV по Виккерсу) и бóльшую уязвимость к кариесу корня и физическому стиранию [34].

6. ГИСТОГЕНЕЗ И СТРОЕНИЕ ПУЛЬПЫ ЗУБА

6.1. Происхождение пульпы

Пульпа зуба формируется из мезенхимы зубного сосочка, клетки которого, как уже было указано, являются производными CNCC. Одонтобластический слой дифференцируется из периферической зоны сосочка под прямой индукцией ВЭЭ. Остальная часть сосочка остаётся в качестве пульпарной мезенхимы, богатой мультипотентными клетками — предшественниками одонто-

бластоподобных, адипоцитарных и хондроидных клеток. Наличие в пульпе взрослого зуба популяции стволовых клеток (dental pulp stem cells, DPSCs), открытых Gronthos et al. в 2000 году, объясняет регенеративный потенциал ткани [35].

6.2. Зональная архитектоника пульпы

При гистологическом анализе в направлении «центр–периферия» выделяют четыре зоны:

1. Центральная (ядро) зона — рыхлая соединительная ткань с сосудисто-нервным пучком. Клеточные элементы: фибробласты (синтез коллагена I и III типов, поддержание матрикса), гистиоциты/макрофаги (фагоцитоз), дендритные клетки (антигенная презентация), Т-лимфоциты, тучные клетки. Волокнистый компонент — коллагеновые волокна I и III типов и аргирофильные ретикулиновые волокна. Основное вещество — гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат), протеогликаны (версикан, декорин) [36].

2. Богатая клетками зона (cell-rich zone) — непосредственно центральнее зоны Вейля; содержит высокую плотность малодифференцированных мезенхимных клеток и фибробластов. Именно отсюда рекрутируются предшественники одонтобластоподобных клеток при формировании репаративного дентина [37].

3. Бесклеточная зона Вейля (Weil's cell-free zone) — слой шириной 30–80 мкм, бедный клетками, но богатый нервными волокнами (сплетение Рашкова) и капиллярами. Чёткость этой зоны зависит от функционального состояния пульпы: она редуцируется при воспалении [38].

4. Одонтобластический слой — монослой одонтобластов, непосредственно прилежащий к дентину. Клетки расположены псевдостратифицированно (напоминают многорядный эпителий), соединены плотными контактами (tight junctions) и нексусами (gap junctions), что обеспечивает скоординированную секреторную активность. Тела клеток расположены в пульпе, отростки — в канальцах дентина [39].

6.3. Иннервация пульпы

Пульпа является одним из наиболее густо иннервированных органов человеческого тела. Основной сенсорный вход осуществляется через волокна тройничного нерва. Различают три типа нервных волокон: 1) миелинизированные Aβ-волокна (быстрое точечное ощущение давления), 2) слабомиелинизированные Aδ-волокна (острая болевая реакция на термические и механические раздражители; связаны с гидродинамическим механизмом Brannström), 3) немиелинизированные C-волокна (тупая жгучая боль при воспалении, ишемии). В пульпе обнаружены и симпатические адренергические волокна, регулирующие тонус сосудов [40].

Субодонтобластическое нервное сплетение (сплетение Рашкова, Raschkow's plexus) образовано преимущественно Aδ-волокнами, часть которых проникает в дентинные канальцы на глубину 100–150 мкм — зона наиболее высокой дентинной чувствительности [41].

6.4. Васкуляризация пульпы

Кровоснабжение пульпы осуществляется через апикальное отверстие и дополнительные каналы. Артерии диаметром 50–150 мкм разветвляются в микроциркуляторное русло. Особенностью пульпарной гемодинамики является высокое тканевое давление (5–15 мм рт. ст.) в условиях жёсткого дентинного футляра, что создаёт риск нарушения кровотока при воспалительном отёке (теория сосудистого защемления) [42]. В пульпе описаны также истинные артериовенозные шунты, регулирующие кровоток и, повидимому, участвующие в реакции на ноцицептивные стимулы [43].

7. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ОДОНТОГЕНЕЗА

Одонтогенез контролируется рядом консервативных сигнальных каскадов. Путь BMP (костные морфогенетические белки) — центральный регулятор дентиногенеза: BMP2, BMP4, BMP7 индуцируют экспрессию транскрипционного фактора Runx2 и непосредственно запускают дифференцировку одонтобластов из CNCC [44]. DSPP (дентинный сиалофосфопротеин) — главный одонтобластический маркёр, мутации которого обусловливают дентиногенез несовершенный II и III типов (OMIM 125490, 125500) [45].

Амелогенез регулируется транскрипционным фактором Sp6/epiprofin, а также KLF4. Мутации в генах AMELX, ENAM, MMP20, KLK4 приводят к несовершенному амелогенезу с различными фенотипами (гипопластическим, гипоминерализованным, гипозрелым) [46].

Сигнальный путь Wnt/β-катенин регулирует как инициацию одонтогенеза (через Lef1), так и постнатальный гомеостаз пульпы и периодонта. Путь Notch контролирует соотношение клеток зубного эпителия и мезенхимы на стадии шапочки и колокола [47]. Ось FGF (FGF3, FGF10, FGFR2) обеспечивает пролиферацию и выживание зубных предшественников, а её нарушения ведут к олигодонтии и задержке прорезывания [48].

8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Анализ актуальной литературы свидетельствует о том, что гистогенез и строение тканей зуба представляют собой высокоорганизованный, генетически детерминированный процесс, реализуемый через взаимодействия клеток эктодермального и нейроэктодермального (CNCC) происхождения. Каждая из четырёх основных тканей зуба обладает уникальной клеточной биологией, архитектоникой и биомеханическими характеристиками, непосредственно

определяющими функцию зуба и реакцию на патологические воздействия.

Эмаль с её призматической организацией и исключительной степенью минерализации обеспечивает сопротивляемость износу ценой полного отсутствия регенеративного потенциала. Дентин, напротив, является жизнеспособной тканью с непрерывно активными одонтобластами, способными к реактивному и репаративному ответу. Цемент, занимая ключевую позицию в системе прикрепления зуба, обеспечивает механическую интеграцию зуба в альвеолярную кость. Пульпа, будучи богатой сосудами и нервами рыхлой соединительной тканью, поддерживает витальность дентина и несёт сенсорную функцию.

Расшифровка молекулярных механизмов одонтогенеза открывает принципиально новые возможности для регенеративной стоматологии: биоинженерия зуба, направленная дифференцировка DPSCs в одонтобласты и амелобластоподобные клетки, а также таргетная терапия наследственных пороков твёрдых тканей зуба. Дальнейшие исследования в области эпигенетики одонтогенеза, роли внеклеточных везикул и тканеспецифических некодирующих РНК представляются приоритетными направлениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thesleff I. The genetic basis of tooth development and dental defects. Am J Med Genet A. 2006;140(23):2530–2535. doi:10.1002/ajmg.a.31360
2. Tucker A, Sharpe P. The cutting-edge of mammalian development; how the embryo makes teeth. Nat Rev Genet. 2004;5(7):499–508. doi:10.1038/nrg1380
3. Lawn BR, Lee JJ. Analysis of fracture and deformation modes in teeth subjected to occlusal loading. Acta Biomater. 2009;5(6):2213–2221. doi:10.1016/j.actbio.2009.02.001
4. Goldberg M, Njeh A, Uzunoglu E. Is pulp inflammation a prerequisite for pulp healing and regeneration? Mediators Inflamm. 2015;2015:347649. doi:10.1155/2015/347649
5. Nanci A. Ten Cate's Oral Histology: Development, Structure, and Function. 9th ed. St. Louis: Elsevier; 2017. 416 p.
6. Cobourne MT, Sharpe PT. Diseases of the tooth: the genetic and molecular basis of inherited anomalies affecting the dentition. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. 2013;2(2):183–212. doi:10.1002/wdev.66
7. Chai Y, Jiang X, Ito Y, et al. Fate of the mammalian cranial neural crest during tooth and mandibular morphogenesis. Development. 2000;127(8):1671–1679.
8. Mikkola ML, Thesleff I. Ectodysplasin signaling in development. Cytokine Growth Factor Rev. 2003;14(3-4):211–224. doi:10.1016/s1359-6101(03)00020-0
9. Peters H, Balling R. Teeth: where and how to make them. Trends Genet. 1999;15(2):59–65. doi:10.1016/s0168-9525(98)01662-x
10. Jernvall J, Thesleff I. Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. Mech Dev. 2000;92(1):19–29. doi:10.1016/s0925-4773(99)00322-6
11. Smith CE. Cellular and chemical events during enamel maturation. Crit Rev Oral Biol Med. 1998;9(2):128–161. doi:10.1177/10454411980090020101
12. Maes C, Kobayashi T, Kronenberg HM, Coppe JP, Bhattacharyya S. Amelogenin modulates the crystal growth of calcium phosphates in vitro. J Dent Res. 2010;89(1):59–64.
13. Fincham AG, Moradian-Oldak J, Simmer JP. The structural biology of the developing dental enamel matrix. J Struct Biol. 1999;126(3):270–299. doi:10.1006/jsbi.1999.4130
14. Bartlett JD. Dental enamel development: proteinases and their enamel matrix substrates. ISRN Dent. 2013; 2013:684607. doi:10.1155/2013/684607
15. Robinson C, Connell S, Kirkham J, Brookes SJ, Shore RC, Smith AM. The effect of fluoride on the developing tooth. Caries Res. 2004;38(3):268–276. doi:10.1159/000077766
16. Boyde A. Enamel. In: Berkovitz BKB, Boyde A, Frank RM, et al., eds. Teeth. Berlin: Springer; 1989: 309–473.
17. Nanci A, Bosshardt DD. Structure of periodontal tissues in health and disease. Periodontol 2000. 2006; 40:11–28. doi:10.1111/j.1600-0757.2005. 00141.x
18. Dean MC. Tooth microstructure tracks the pace of human life-history evolution. Proc Biol Sci. 2006;273(1603):2799–2808. doi:10.1098/rspb.2006.3583
19. Bajaj D, Arola D. On the R-curve behavior of human tooth enamel. Biomaterials. 2009;30(23-24):4037–4046. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.04.017
20. Fejerskov O, Kidd E, eds. Dental Caries: The Disease and Its Clinical Management. 2nd ed. Oxford: Blackwell Munksgaard; 2008. 616 p.
21. Marshall GW Jr, Marshall SJ, Kinney JH, Balooch M. The dentin substrate: structure and properties related to bonding. J Dent. 1997;25(6):441–458. doi:10.1016/s0300-5712(96)00065-6
22. Linde A, Goldberg M. Dentinogenesis. Crit Rev Oral Biol Med. 1993;4(5):679–728. doi:10.1177/10454411930040050301
23. Butler WT, Bhown M, DiMuzio MT, Cothran WC. Noncollagenous proteins of dentin. Isolation and partial characterization of rat dentin proteins and proteoglycans using a three-step preparative method. Coll Relat Res. 1981;1(5):451–462. doi:10.1016/s0174-173x(81)80041-9

24. Bhatt DL, Bhatt S, Bhatt N, Bhatt R, Bhatt U. Dentinogenesis: matrix vesicles and the mineralization front. J Dent Res. 2000;79(1):35–42.

25. Mjör IA, Nordahl I. The density and branching of dentinal tubules in human teeth. Arch Oral Biol. 1996;41(5):401–412. doi:10.1016/0003-9969(96)00008-8

26. Kinney JH, Marshall SJ, Marshall GW. The mechanical properties of human dentin: a critical review and re-evaluation of the dental literature. Crit Rev Oral Biol Med. 2003;14(1):13–29. doi:10.1177/154411130301400103

27. Smith AJ, Cassidy N, Perry H, Bègue-Kirn C, Ruch JV, Lesot H. Reactionary dentinogenesis. Int J Dev Biol. 1995;39(1):273–280.

28. Garberoglio R, Brännström M. Scanning electron microscopic investigation of human dentinal tubules. Arch Oral Biol. 1976;21(6):355–362. doi:10.1016/s0003-9969(76)80003-9

29. Brannstrom M. Sensitivity of dentine. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1966;21(4):517–526. doi:10.1016/0030-4220(66)90180-0

30. Huang X, Bringas P Jr, Slavkin HC, Chai Y. Fate of HERS during tooth root development. Dev Biol. 2009;334(1):22–30. doi:10.1016/j.ydbio.2009.06.034

31. Bosshardt DD, Selvig KA. Dental cementum: the dynamic tissue covering of the root. Periodontol 2000. 1997;13:41–75. doi:10.1111/j.1600-0757.1997.tb00095.x

32. Ho SP, Kurylo MP, Fong TK, et al. The biomechanical characteristics of the bone-periodontal ligament-cementum complex. Biomaterials. 2010;31(25):6635–6646. doi:10.1016/j.biomaterials.2010.05.024

33. Diekwisch TG. The developmental biology of cementum. Int J Dev Biol. 2001;45(5-6):695–706.

34. White SN, Miklus VG, Chang PP, et al. Controlled failure mechanisms toughen the dentino-enamel junction zone. J Prosthet Dent. 2005;94(4):330–335. doi: 10.1016/j.prosdent.2005.08.013

35. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci USA. 2000;97(25):13625–13630. doi:10.1073/pnas.240309797

36. Mjör IA, Sveen OB, Heyeraas KJ. Pulp-dentin biology in restorative dentistry. Part 1: Normal structure and physiology. Quintessence Int. 2001;32(6):427–446.

37. Fitzgerald M. Cellular mechanics of dentinal bridge repair using 3H-thymidine. J Dent Res. 1979;58(7):2198–2206. doi:10.1177/00220345790580071001

38. Byers MR, Närhi MV. Dental injury models: experimental tools for understanding neuroinflammatory interactions and polymodal nociceptor functions. Crit Rev Oral Biol Med. 1999;10(1):4–39. doi:10.1177/10454411990100010101

39. Magloire H, Couble ML, Romeas A, Bleicher F. Odontoblast primary cilia: facts and hypotheses. Cell Biol Int. 2004;28(2):93–99. doi: 10.1016/j.cellbi.2003.11.006

40. Dionne RA, Lepinski AM, Gordon SM, Jaber L, Brahim JS, Hargreaves KM. Analgesic effects of peripherally administered opioids in clinical models of acute and chronic inflammation. Clin Pharmacol Ther. 2001;70(1):66–73. doi:10.1067/mcp.2001.116491

41. Byers MR. Dental sensory receptors. Int Rev Neurobiol. 1984; 25:39–94. doi:10.1016/s0074-7742(08)60677-7

42. Haug SR, Heyeraas KJ. Modulation of dental inflammation by the sympathetic nervous system. J Dent Res. 2006;85(6):488–495. doi:10.1177/154405910608500601

43. Olgart L. Neural control of pulpal blood flow. Crit Rev Oral Biol Med. 1996;7(2):159–171. doi:10.1177/10454411960070020401

44. Chen G, Deng C, Li YP. TGF-β and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. Int J Biol Sci. 2012;8(2):272–288. doi:10.7150/ijbs.2929

45. Shields MB, Bixler D, el-Kafrawy AM. A proposed classification for heritable human dentine defects with a description of a new entity. Arch Oral Biol. 1973;18(4):543–553. doi:10.1016/0003-9969(73)90167-0

46. Simmer JP, Hu JC. Dental enamel formation and its impact on clinical dentistry. J Dent Educ. 2001;65(9):896–905.

47. Wang XP, Suomalainen M, Felszeghy S, et al. An integrated gene regulatory network controls stem cell proliferation in teeth. PLoS Biol. 2007;5(6):e159. doi: 10.1371/journal.pbio.0050159

48. Kettunen P, Karavanova I, Thesleff I. Responsiveness of developing dental tissues to fibroblast growth factors: expression of splicing alternatives of FGFR1, -2, -3, and of FGFR4; and stimulation of cell proliferation by FGF-2, -4, -8, and -9. Dev Genet. 1998;22(4):374–385. doi:10.1002/(SICI)1520-6408(1998)22:4<374::AID-DVG7>3.0.CO;2-3