



УДК 616.311.2-002+616.314.17-008.1]-071-092.18

DOI 10.11603/2311-9624.2022.4.13585

©Н. В. Гасюк, В. Б. Радчук

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

e-mail: radchuk@tdmu.edu.ua

Перспективи застосування імуногістохімічних методів у діагностиці та прогнозуванні клінічного перебігу генералізованого пародонтиту (огляд літератури)

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції/Received:
04.12.22 р.

Ключові слова: генералізований пародонтит; кластери диференціації; лімфоцит; епітелій.

АНОТАЦІЯ

Резюме. Бурхливий розвиток морфології дозволив значно розширити уявлення про механізми клітинної перебудови за умови впливу екзогенних чинників та при запальних і проліферативних процесах. Висока специфічність та діагностична інформативність імуногістохімічних маркерів щодо формування прогностичних критеріїв клінічного перебігу захворювань тканин пародонта та деталізації патогенетичних механізмів даної нозології спонукає до їх глибшого вивчення. **Мета дослідження** – проаналізувати літературні джерела з характеристикою імуногістохімічних методів у діагностиці та прогнозуванні клінічного перебігу генералізованого пародонтиту.

Матеріали і методи. Огляд та аналіз наукової і медичної літератури на основі баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, NCBI, вивчення яких не перевищує 10 років, включаючи огляди літератури та результати клінічних випробувань.

Результати досліджень та їх обговорення. Ідентифікація клітинного складу ясен при генералізованому пародонтиті є джерелом біоматеріалу для ідентифікації специфічних кластерів диференціації, які несуть високу інформативність щодо діагностики та прогнозування клінічного перебігу пародонтиту. Так, наприклад, експресія у клітинних інфільтратах власної пластинки ясен при генералізованому пародонтиті специфічних маркерів, таких, як CD-4, CD-3, CD-20, Ki-67, CD-68 свідчить про певні патофізіологічні процеси при генералізованому пародонтиті та може бути цінним прогностичним критерієм на різних етапах розвитку даного захворювання.

Висновки. Епітеліоцити слизової оболонки порожнини рота є стратегічно важливою ланкою у виникненні запальних процесів слизової оболонки та тканин пародонта і предметом молекулярно-генетичних та імуногістохімічних досліджень у стоматології.

Вступ. Бурхливий розвиток цитогенетики та цитофізіології дозволив значно розширити уявлення про механізми клітинної перебудови за умови впливу екзогенних чинників та при запальних і проліферативних процесах. Висока інформативність молекулярних маркерів щодо формування прогностич-

них критеріїв розвитку запальних захворювань тканин пародонта та слизової оболонки порожнини рота (СОПР) і патогенетичних механізмів даних нозологій спонукає до їх глибшого вивчення.

Кластери диференціації (CD) – номенклатура диференціаційних антигенів лейкоцитів

людини, яку запропонували в 1982 р. для ідентифікації та дослідження поверхневих мембранних білків лейкоцитів. CD-антигенами або CD-маркерами є білки, які слугують рецепторами або лігандами, і беруть участь у взаємодії клітин між собою і є компонентами каскаду певних сигнальних шляхів [1, 2].

Однак вони можуть бути і білками, що виконують інші функції (наприклад білки клітинної адгезії). Список CD-антигенів, внесених до номенклатури, постійно поповнюється і на сьогодні містить 350 CD-антигенів та їх підтипів [3, 4].

Метою дослідження було проаналізувати літературні джерела з характеристикою імуногістохімічних методів у діагностиці та прогнозуванні клінічного перебігу генералізованого пародонтиту.

Матеріали і методи. Огляд та аналіз наукової і медичної літератури на основі баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, NCBI, вивчення яких не перевищує 10 років, включаючи огляди літератури та результати клінічних випробувань.

Результати досліджень та їх обговорення. Власна пластинка ясен при генералізованому пародонтиті постійно зазнає перебудови клітинних інфільтратів. Ідентифікація клітинного складу останніх базується на використанні специфічних моноклональних антитіл – кластерів диференціації. CD-4 – мономерний трансмембранний глікопротеїн надсімейства Ig з молекулярною масою 55 кД, містить 4 позаклітинних домени, трансмембранний домен і цитоплазматичну ділянку, є маркером зрілих Т-хелперів [5, 6].

Результати досліджень останніх років вказують на підвищений рівень у тканинах власної пластинки ясен при генералізованому пародонтиті експресії маркера CD-3 – мультипротеїнового комплексу на поверхні Т-лімфоцитів, що є основним корецептором Т-клітинного рецептора. У ссавців він утворений 4 субодиницями: CD-3 γ , CD-3 δ і двома CD-3 ϵ . У функції CD-3-комплексу входить передача сигналів у клітину, а також стабілізація Т-клітинного рецептора на поверхні мембрани [7, 8].

Існують досить суперечливі дані щодо експресії маркера CD-20 у клітинних інфільтратах власної пластинки ясен при генералізованому пародонтиті. CD-20, або В-лімфоцитарний антиген-білок, рецептор, розташований на поверхні В-лімфоцитів, продукт гена людини MS4A1. Дані стосовно функції цього білка доволі дискусійні, проте припускають, що

він бере участь в активації і проліферації В-лімфоцитів [9].

Як правило, визначається низька його експресія в клітинах запальних інфільтратів при генералізованому пародонтиті.

Інші дослідження показали експресію CD-20 у запальних тканинах ясен. Проліферативну активність епітеліальних клітин традиційно визначають на підставі підрахунку числа фігур мітозу. В останні роки з цією метою також використовують імуногістохімічні маркери проліферації. Таким чином, клітини, які перебувають в G₁-, S-, G₂-фазах циклу, ідентифікують на підставі експресії специфічного агента, ступінь якої визначається за допомогою найуніверсальнішого маркера Ki-67 [10]. Цей білок з'являється в ядрі клітини у заключній частині фази G₁- і з високою інтенсивністю експресується до завершення мітозу. Він також пов'язаний із рибосомальною РНК транскрипції. Інактивація білка Ki-67 призводить до пригнічення рибосомального РНК синтезу [11].

У багатошаровому плоскому епітелії маркер Ki-67 експресує лише в базальному шарі, тоді як при проліферативних процесах експресія даного маркера спостерігається вже в епітеліоцитах усіх шарів. Такі особливості експресії даного маркера дозволяють використовувати його з метою визначення мітотичної активності сулькулярного епітелію в нормі та при генералізованому пародонтиті [12].

Ряд дослідників показав високий рівень експресії у тканинах клітинних інфільтратів власної пластинки ясен при генералізованому пародонтиті маркера CD-68-глікопротеїну, який ініціює фагоцитарну активність тканинних макрофагів як у внутрішньоклітинному лізосомальному метаболізмі, так і в позаклітинних взаємодіях клітина-клітина і клітина-патоген. Зв'язується з лектинами і селектинами, що дозволяє макрофагам фіксуватися в певній ділянці тканини, здатний швидко рециркулювати між лізосомами. Це явище забезпечує здатність макрофагів пересуватися по селектиновмісній субстратній поверхні [13, 15].

За умов наявності запального процесу в тканинах пародонта постійно проходять захисні процеси із залученням клітин – представників гуморального та клітинного імунітету, як реакція взаємодії «патоген-організм». Напрацюваннями окремих дослідників показали високий рівень експресії на поверхні клітин запальних інфільтратів при генералізованому пародонтиті [16].

За умови тривалого існування запального процесу в грануляційній тканині пародонта розвиваються компенсаційно-приспосувальні реакції, спрямовані на покращення кровопостачання. При цьому інтенсивність ангиогенезу суттєво впливає на співвідношення процесів диференціації, проліферації та апоптозу епітелію пародонтальних кишень [17].

Серед ангиогенних факторів, які продукує грануляційна тканина, найспецифічнішим є фактор росту ендотеліальних клітин – Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) – виробляється клітинами для стимулювання васкулогенезу (утворення ембріональної судинної системи) і ангиогенезу (зростання нових судин у вже існуючій судинній системі). На сьогодні відомо кілька різних факторів даного сімейства. Найважливішу роль в організмі людини відіграє білок сімейства VEGF, так званий VEGF-A. Він являє собою глікопротеїн, який є мішенню для низки інгібіторів проліферації [18]. До складу цього сімейства також входять плацентарний фактор росту (PGF) і білки VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D. Усі вони були виявлені пізніше, ніж VEGF-A (до їх виявлення білок VEGF-A називали просто VEGF). Поряд з перерахованими від-

крили білок VEGF, який кодується вірусами (VEGF-E). Експресія цього маркера є важливим прогностичним критерієм пухлинного ангиогенезу [19, 20].

Лише поодинокі напрацювання попередників дають можливість використовувати рівень експресії VEGF з метою прогнозування клінічного перебігу генералізованого пародонтиту.

Вищенаведені факти чітко окреслюють необхідність подальшого вивчення якісних характеристик епітеліоцитів у нормі й при патологічних процесах, перебігу процесів диференціації за умов наявності запального вогнища в тканинах пародонта та розглянути патогенетичні механізми виникнення запальних захворювань тканин пародонта через призму молекулярної генетики та імуністохімії [21, 22].

Висновки. Епітеліоцити слизової оболонки порожнини рота доцільно розглядати як стратегічно важливу ланку у виникненні запальних процесів слизової оболонки та тканин пародонта, що є предметом молекулярно-генетичних та імуністохімічних досліджень у стоматології.

©N. V. Hasiuk, V. B. Radchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

Prospects for the use of immunohistochemical methods in the diagnosis and prognosis of the clinical course of generalized periodontitis (literature review)

Summary. The rapid development of morphology made it possible to significantly expand the understanding of the mechanisms of cellular reorganization under the influence of exogenous factors and during inflammatory and proliferative processes. The high specificity and diagnostic informativeness of immunohistochemical markers regarding the formation of prognostic criteria for the clinical course of periodontal tissue diseases and the detailing of the pathogenetic mechanisms of this nosology prompts their deeper study.

The aim of the study – to analyze literary sources with the characteristics of immunohistochemical methods in the diagnosis and prognosis of the clinical course of generalized periodontitis.

Materials and Methods. Review and analysis of scientific and medical literature based on databases Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, NCBI, the study of which does not exceed 10 years, including literature reviews and results of clinical trials.

Results and Discussion. Identification of the cellular composition of the gums in generalized periodontitis is a source of biomaterial for the identification of specific clusters of differentiation, which are highly informative for the diagnosis and prognosis of the clinical course of periodontitis. For example, the expression of specific markers such as CD-4, CD-3, CD-20, Ki-67, CD-68 in the cellular infiltrates of the gingival lamina propria in generalized periodontitis indicates certain pathophysiological processes in generalized periodontitis and can be valuable a prognostic criterion at various stages of the development of this disease.

Conclusions. Epitheliocytes of the mucous membrane of the oral cavity are a strategically important link in the emergence of inflammatory processes of the mucous membrane and periodontal tissues and are the subject of molecular genetic and immunohistochemical studies in dentistry.

Key words: generalized periodontitis; differentiation clusters; lymphocyte; epithelium.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Tabari Z. A. IL29 expression in gingival tissues of chronic periodontitis and aggressive periodontitis patients: an immunohistochemical analysis / Z. A. Tabari, S. Hematzadeh, F. Keshani // *Dental research journal*. – 2021. – No. 18. – P. 66.
2. Role of cluster of differentiation 163 in diabetes-periodontitis interplay / D. Ruth, J. Mahendra, A. Kumar [et al.] // *Cureus*. – 2020. – No. 12 (6). – P. e8523. DOI: 10.7759/cureus.8523.
3. Thorbert-Mros S. Cellular composition of long-standing gingivitis and periodontitis lesions / S. Thorbert-Mros, L. Larsson, T. Berglundh // *Journal of periodontal research*. – 2015. – No. 50 (4). – P. 535–543.
4. Особливості перебудови клітинного складу слизової оболонки порожнини рота у хворих на генералізований пародонтит / Н. В. Гасюк, Р. А. Левандовський, О. В. Клітинська, В. О. Бородач // *Україна. Здоров'я нації*. – 2018. – № 1. – С. 100–105.
5. Dendritic cells a critical link to alveolar bone loss and systemic disease risk in periodontitis: Immunotherapeutic implications / A. R. El-Awady, M. Elashiry, A. C. Morandini [et al.] // *Periodontology*. – 2000. – 2022. – No. 89 (1). – P. 41–50.
6. Visfatin regulates Pg LPS-induced proinflammatory/prodegradative effects in healthy and inflammatory periodontal cells partially via NF- κ B pathway. *Biochimica et biophysica acta* / S. Yao, C. Jiang, H. Zhang [et al.] // *Molecular cell research*. – 2021. – No. 1868 (8). – P. 119042. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2021.119042.
7. Characteristics of cellular composition of periodontal pockets / P. Hasiuk, N. Hasiuk, D. Kindiy [et al.] // *Interventional medicine & applied science*. – 2016. – No. 8 (4). – P. 172–177.
8. Research hotspots and trends of microRNA in periodontology and dental implantology: a bibliometric analysis / K. Gao, Y. Dou, M. Lv, [et al.] // *Annals of translational medicine*. – 2021. – No. 9 (14). – P. 1122. DOI: 10.21037/atm-21-726.
9. Osteogenic capacity and cytotherapeutic potential of periodontal ligament cells for periodontal regeneration in vitro and in vivo / J. Li, F. Zhang, N. Zhang [et al.] // *Peer J*. – 2019. – No. 7. – P. e6589. DOI: 10.7717/peerj.6589.
10. Increased visfatin expression is associated with nuclear factor-kappa B and phosphatidylinositol 3-kinase in periodontal inflammation / E. Özcan, N. I. Saygun, R. İlkçı [et al.] // *Clinical oral investigations*. – 2017. – No. 21 (4). – P. 1113–1121.
11. Extracellular Vesicles Suppress Basal and Lipopolysaccharide-Induced NF κ B Activity in Human Periodontal Ligament Stem Cells / A. Čebatariūnienė, K. Kriauciūnaitė, J. Prunskaitė [et al.] // *Stem cells and development*. – 2019. – No. 28 (15). – P. 1037–1049.
12. MicroRNA-92a-3p Regulates aggrecanase-1 and aggrecanase-2 expression in chondrogenesis and IL-1 β -Induced catabolism in human articular chondrocytes / G. Mao, P. Wu, Z. Zhang [et al.] // *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. – 2017. – No. 44 (1). – P. 38–52.
13. Lipopolysaccharide differentially affects the osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells and bone marrow mesenchymal stem cells through Toll-like receptor 4 mediated nuclear factor κ B pathway / C. Li, B. Li, Z. Dong [et al.] // *Stem cell research & therapy*. – 2014. – No. 5 (3). – P. 67. DOI: 10.1186/scrt456.
14. Visfatin expression in gingival tissues of chronic periodontitis and aggressive periodontitis patients: An immunohistochemical analysis / Z. A. Tabari, F. Keshani, M. Sharbatdaran [et al.] // *Dental research journal*. – 2018. – No. 15 (2). – P. 104–110.
15. The role of visfatin levels in gingival crevicular fluid as a potential biomarker in the relationship between obesity and periodontal disease / D. Çetiner, A. Uraz, S. Öztoprak, G. Akça // *Journal of applied oral science: revista FOB*. – 2019. – No. 27. – P. e20180365. DOI: 10.1590/1678-7757-2018-0365.
16. Effects of rhBMP-2 gene transfection to periodontal ligament cells on osteogenesis / C. X. Jian, Q. S. Fan, Y. H. Hu [et al.] // *Bioscience reports*. – 2017. – No. 37 (3). – P. BSR20160585. DOI: 10.1042/BSR20160585.
17. Humanized mouse models for the study of periodontitis: an opportunity to elucidate unresolved aspects of its immunopathogenesis and analyze new immunotherapeutic strategies / C. Rojas, M. P. García, A. F. Polanco [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2021. – No. 12. – P. 663328. DOI: 10.3389/fimmu.2021.663328.
18. Tayman M. A. Expression Levels of A Disintegrin-like Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs-4 and -5 (ADAMTS-4 and ADAMTS-5) in Inflamed and Healthy Gingival Tissues / M. A. Tayman, İ. Koyuncu, N. Ö. Köklü // *Combinatorial chemistry & high throughput screening*. – 2020. – No. 23 (2). – P. 168–176.
19. The role of PHF8 and TLR4 in osteogenic differentiation of periodontal ligament cells in inflammatory environment / Z. Liu, Y. He, C. Xu [et al.] // *Journal of periodontology*. – 2021. – No. 92 (7). – P. 1049–1059.
20. Transcriptome analysis reveals the mechanism of stromal cell-derived factor-1 and exendin-4 synergistically promoted periodontal ligament stem cells osteogenic differentiation / W. Kang, L. Du, Q. Liang [et al.] // *Peer J*. – 2021. – No. 9. – P. e12091. DOI: 10.7717/peerj.12091.
21. Gingival advanced glycation end-products in diabetes mellitus-associated chronic periodontitis: an immunohistochemical study / A. Zizzi, G. Tirabassi, S. D. Asprillo [et al.] // *Journal of periodontal research*. – 2013. – No. 48 (3). – P. 293–301.
22. Morphological substantiation of criteria of prediction of clinical course of generalized periodontitis / N. V. Hasiuk, R. A. Levandovsky, V. O. Borodach, O. V. Klitynska // *World of medicine and biology*. – 2018. – No. 3 (65). – P. 46–50.

REFERENCES

1. Tabari, Z.A., Hematzadeh, S., & Keshani, F. (2021). IL29 expression in gingival tissues of chronic periodontitis and aggressive periodontitis patients: An immunohistochemical analysis. *Dental Research Journal*, 18, 66.
2. Ruth, D., Mahendra, J., Kumar, A., Namasivayam, A., Mahendra, L., & Devarajan, N. (2020). Role of Cluster of Differentiation 163 in Diabetes-Periodontitis Interplay. *Cureus*, 12(6), e8523. DOI: 10.7759/cureus.8523.
3. Thorbert-Mros, S., Larsson, L., & Berglundh, T. (2015). Cellular composition of long-standing gingivitis and periodontitis lesions. *Journal of Periodontal Research*, 50(4), 535-543. DOI: 10.1111/jre.12236.
4. Hasiuk, N.V., Levandovskyi, R.A., Klitynska, O.V., & Borodach, V.O. (2018). Osoblyvosti perebudovy klitynnohohskladu slyzovoyi obolonky porozhnyy rota u khvorykh na heneralizovanyy parodontyt [Peculiarities of restructuring of the cellular composition of the mucous membrane of the oral cavity in patients with generalized periodontitis]. *Ukrayina. Zdorovya natsiyi – Ukraine. Health of the Nation*, 1, 100-105 [in Ukrainian].
5. El-Awady, A.R., Elashiry, M., Morandini, A.C., Meghil, M.M., & Cutler, C.W. (2022). Dendritic cells a critical link to alveolar bone loss and systemic disease risk in periodontitis: Immunotherapeutic implications. *Periodontology* 2000, 89(1), 41-50. DOI: 10.1111/prd.12428.
6. Yao, S., Jiang, C., Zhang, H., Gao, X., Guo, Y., & Cao, Z. (2021). Visfatin regulates Pg LPS-induced proinflammatory/prodegradative effects in healthy and inflammatory periodontal cells partially via NF- κ B pathway. *Biochimica et biophysica acta. Molecular Cell Research*, 1868(8), 119042. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2021.119042.
7. Hasiuk, P., Hasiuk, N., Kindiy, D., Ivanchyshyn, V., Kalashnikov, D., & Zubchenko, S. (2016). Characteristics of cellular composition of periodontal pockets. *Interventional Medicine & Applied Science*, 8(4), 172-177. DOI: 10.1556/1646.8.2016.4.5.
8. Gao, K., Dou, Y., Lv, M., Zhu, Y., Hu, S., & Ma, P. (2021). Research hotspots and trends of microRNA in periodontology and dental implantology: a bibliometric analysis. *Annals of Translational Medicine*, 9(14), 1122. DOI: 10.21037/atm-21-726.
9. Li, J., Zhang, F., Zhang, N., Geng, X., Meng, C., Wang, X., & Yang, Y. (2019). Osteogenic capacity and cytotherapeutic potential of periodontal ligament cells for periodontal regeneration in vitro and in vivo. *Peer J*, 7, e6589. DOI: 10.7717/peerj.6589.
10. Özcan, E., Saygun, N.I., İlkçı, R., Karshoğlu, Y., Muşabak, U., & Yeşillik, S. (2017). Increased visfatin expression is associated with nuclear factor-kappa B and phosphatidylinositol 3-kinase in periodontal inflammation. *Clinical Oral Investigations*, 21(4), 1113-1121. DOI: 10.1007/s00784-016-1871-7.
11. Čebatariūnienė, A., Kriauciūnaitė, K., Prunskaitė, J., Tunaitis, V., & Pivoriūnas, A. (2019). Extracellular Vesicles Suppress Basal and Lipopolysaccharide-Induced NF κ B Activity in Human Periodontal Ligament Stem Cells. *Stem Cells and Development*, 28(15), 1037-1049. DOI: 10.1089/scd.2019.0021.
12. Mao, G., Wu, P., Zhang, Z., Zhang, Z., Liao, W., Li, Y., & Kang, Y. (2017). MicroRNA-92a-3p Regulates Aggrecanase-1 and Aggrecanase-2 Expression in Chondrogenesis and IL-1 β -Induced Catabolism in Human Articular Chondrocytes. *Cellular Physiology and Biochemistry* : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology, 44(1), 38-52. DOI: 10.1159/000484579.
13. Li, C., Li, B., Dong, Z., Gao, L., He, X., Liao, L., Hu, C., Wang, Q., & Jin, Y. (2014). Lipopolysaccharide differentially affects the osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells and bone marrow mesenchymal stem cells through Toll-like receptor 4 mediated nuclear factor κ B pathway. *Stem Cell Research & Therapy* 5(3), 67. DOI: 10.1186/scrt456.
14. Tabari, Z.A., Keshani, F., Sharbatdaran, M., Banishahabadi, A., Nejatifard, M., & Ghorbani, H. (2018). Visfatin expression in gingival tissues of chronic periodontitis and aggressive periodontitis patients: An immunohistochemical analysis. *Dental Research Journal*, 15(2), 104-110.
15. Çetiner, D., Uraz, A., Öztoprak, S., & Akça, G. (2019). The role of visfatin levels in gingival crevicular fluid as a potential biomarker in the relationship between obesity and periodontal disease. *Journal of Applied Oral Science: Revista FOB*, 27, e20180365. DOI: 10.1590/1678-7757-2018-0365.
16. Jian, C.X., Fan, Q.S., Hu, Y.H., He, Y., Li, M.Z., Zheng, W.Y., Ren, Y., & Li, C.J. (2017). Effects of rhBMP-2 gene transfection to periodontal ligament cells on osteogenesis. *Bioscience Reports*, 37(3), BSR20160585. DOI: 10.1042/BSR20160585.
17. Rojas, C., García, M. P., Polanco, A. F., González-Osuna, L., Sierra-Cristancho, A., Melgar-Rodríguez, S., Cafferata, E.A., & Vernal, R. (2021). Humanized Mouse Models for the Study of Periodontitis: An Opportunity to Elucidate Unresolved Aspects of Its Immunopathogenesis and Analyze New Immunotherapeutic Strategies. *Frontiers in Immunology*, 12, 663328. DOI: 10.3389/fimmu.2021.663328.
18. Tayman, M.A., Koyuncu, İ., & Köklü, N.Ö. (2020). Expression Levels of A Disintegrin-like Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs-4 and -5 (ADAMTS-4 and ADAMTS-5) in Inflamed and Healthy Gingival Tissues. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 23(2), 168-176. DOI: 10.2174/1386207323666200218113000.
19. Liu, Z., He, Y., Xu, C., Li, J., Zeng, S., Yang, X., & Han, Q. (2021). The role of PHF8 and TLR4 in osteogenic differentiation of periodontal ligament cells in inflammatory environment. *Journal of Periodontology*, 92(7), 1049-1059. DOI: 10.1002/JPER.20-0285.
20. Kang, W., Du, L., Liang, Q., Zhang, R., Lv, C., & Ge, S. (2021). Transcriptome analysis reveals the mechanism of stromal cell-derived factor-1 and exendin-4 synergistically promoted periodontal ligament stem cells osteogenic differentiation. *Peer J*, 9, e12091. DOI: 10.7717/peerj.12091.
21. Zizzi, A., Tirabassi, G., Aspriello, S. D., Piemontese, M., Rubini, C., & Lucarini, G. (2013). Gingival advanced glycation end-products in diabetes mellitus-associated chronic periodontitis: an immunohistochemical study. *Journal of Periodontal Research*, 48 (3), 293301. DOI: 10.1111/jre.12007.
22. Hasiuk, N.V., Levandovsky, R.A., Borodach, V.O., & Klitynska, O.V. (2018). Morphological substantiation of criteria of prediction of clinical course of generalized periodontitis. *World of Medicine and Biology*, 3(65), 46-50.