

УДК 616.311.2:616.16]-018:616.314.17-008.6-06:616.152.112]-08-092.9
DOI <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2026.2.16425>

О. Й. Кордіяк

ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3035-3299>

З. М. Гонта

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9180-823X>

О. М. Немеш

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1768-8281>

І. В. Шилівський

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8544-1398>

ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ АНАЛІЗ УЛЬТРАСТРУКТУРНИХ ЗМІН МІКРОСУДИН ЯСЕН ПРИ МЕТАБОЛІЧНІЙ КОРЕКЦІЇ АЦИДОТИЧНОГО ПАРОДОНТИТУ

O. Y. Kordiyak, Z. M. Honta, O. M. Nemesh, I. V. Schylivskyi

State Nonprofit Company «Danylo Halytsky Lviv National Medical University»

EXPERIMENTAL ANALYSIS OF ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN GUM MICROVESSELS DURING METABOLIC CORRECTION OF ACIDOTIC PERIODONTITIS

ІНФОРМАЦІЯ

Електронна адреса
для листування:
kordiyakolena68@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
20.03.2026

Стаття прийнята 25.04.2026

Статтю опубліковано:
30.05.2026



Стаття поширюється на умовах
ліцензії відкритого доступу
(CC BY 4.0)

Ключові слова: пародонтит,
тваринна модель, метаболічна
корекція, мікросудини,
ендотеліальні клітини.

АНОТАЦІЯ

Попри вагомі досягнення сучасної клінічної медицини та новітні біотехнологічні напрацювання, не втрачає актуальності проблема відновлення та збереження структурної і функціональної повноцінності тканин пародонта. Опубліковано окремі методики, пов'язані з експериментальним пародонтитом, проте механізми, що призводять до ендотеліальної дисфункції, а також морфологічні особливості можливого порушення та реконструкції пародонтальних тканин на клітинному рівні, все ще залишаються під питанням.

Мета дослідження – вивчення ультраморфологічних змін в мікросудинах ясен при запально-дистрофічному ураженні на ацидотичній моделі пародонтиту у щурів, задля виявлення механізмів порушення судинної функції та відновлення структури після метаболічної регуляції.

Матеріали та методи. Зразки ясенної тканини були отримані від 16 щурів після застосування фізіологічного розчину (негативний контроль) та 64 білих самців щурів-мішанок з кислотно-індукованим пародонтитом: 16 тварин – після лікування плацебо (позитивний контроль), 48 (три дослідні групи) – після метаболічної корекції. Зразки фіксували в 1,5 % розчині тетраоксиду осмію та досліджували (збільшення 4000–6000) на просвічувальному електронному мікроскопі JEM-100 CX II (JEOL Ltd., Японія) з вбудованою цифровою камерою АМТ.

Результати досліджень та їх обговорення. На завершальному етапі експерименту ступінь вираженості запалення ясен в експериментальних групах був значно нижчим, ніж у групах позитивного контролю. При візуальному огляді запалення ясен супроводжувалося значним зниженням проникності судин, посиленою мікроевезикуляцією в ендотеліальних клітинах із збереженими мітохондріальними кристами та потовщенням базальних мембран. У сукупності дані цього дослідження дають додаткове уявлення про окремі механізми, що беруть участь у функціонуванні ендотелію ясен та його реакції на проацидотичну

стимуляцію – на стадії індукції та після метаболічної регуляції – на завершальному етапі експерименту.

Висновки. Отримані результати проведених досліджень вказують на ключову роль стабілізації мембран судинних клітин ясен щурів у результаті регуляції білкового та ліпідного обміну у відновленні цілісності ендотеліальних і периваскулярних клітин.

INFORMATION

Email address
for correspondence:
kordiyakolena68@gmail.com

Received: 20.03.2026
Accepted: 25.04.2026
Published: 30.05.2026

Key words: periodontitis, animal model, metabolic regulation, microvessels, endothelial cells.

ABSTRACT

Despite the significant achievements of modern clinical medicine and the latest biotechnological developments, the problem of restoring and preserving the structural and functional integrity of periodontal tissues remains relevant. Some methods related to experimental periodontitis have been published, but the mechanisms leading to endothelial dysfunction, as well as the morphological features of possible disruption and reconstruction of periodontal tissues at the cellular level, remain unclear.

The aim of the study was to investigate ultramicroscopic changes in the microvessels of the gums in cases of inflammatory-dystrophic lesions in an acidotic model of periodontitis in rats, in order to identify the mechanisms underlying impaired vascular function and structural recovery following metabolic regulation.

Materials and Methods. Gingival tissue samples were obtained from 16 rats after treatment with saline (negative control) and 64 male white Sprague-Dawley rats with acid-induced periodontitis: 16 animals – after placebo treatment (positive control), 48 (three experimental groups) – after metabolic correction. The samples were fixed in a 1.5% osmium tetroxide solution and examined (magnification 4000–6000) using a JEM-100 CX II transmission electron microscope (JEOL Ltd., Japan) equipped with a built-in AMT digital camera.

Results and Discussion. At the final stage of the experiment, the severity of gingival inflammation in the experimental groups was significantly lower than in the positive controls the severity of gingival inflammation during visual examination was accompanied by a significant decrease in vascular permeability, enhanced microvesiculation in endothelial cells with preserved mitochondrial cristae, and thickened basement membranes. Taken together, the data from this study provide additional insight into some of the mechanisms involved in the function of the gingival endothelium and its response to proacidotic stimulation — at the induction stage and after metabolic regulation — at the completion stage of the experiment.

Conclusions. The results of our studies indicate the key role of stabilizing the membranes of rat gingival vascular cells as a result of regulating protein and lipid metabolism in restoring the integrity of endothelial and perivascular cells.

Вступ. Низка клінічних досліджень і морфологічних експериментів присвячена вивченню особливостей структурних і функціональних взаємовідносин мікроциркуляторного русла з навколишніми тканинами [1–3]. Зокрема, детально описано структурні відмінності між артеріальними та венозними мікросудинами, виявлено везикулярні елементи в цитоплазмі ендотеліальних клітин (ЕК) та розкрито їхню участь у процесах транскapілярного обміну [4, 5]. Згідно з науковими даними, кожна з ланок мікроциркуляторної системи – артеріальна (прекапілярна), дифузійна (представлена капілярами та посткапілярними венулами) та

венозна (від колекторних венул) – виконує специфічну функціональну роль у забезпеченні метаболізму та підтриманні гомеостазу всіх одонто-пародонтальних сегментів [3, 5, 6]. Багато дослідників виявили характерні ознаки змін в ендотеліальному шарі та базальній мембрані, які чітко вказують на участь структурних пошкоджень капілярів і венул та пов'язані з цим порушення мікроциркуляції в патогенезі пародонтиту [7–9].

Опубліковано окремі методики, пов'язані з експериментальним пародонтитом [10–12], проте механізми, що призводять до ендотеліальної дисфункції, а також морфологічні

особливості можливого порушення та реконструкції пародонтальних тканин на клітинному рівні, все ще залишаються недостатньо висвітленими.

Метою даного дослідження стало вивчення ультраморфологічних змін в мікросудинах ясен при запально-дистрофічному ураженні на ацидотичній моделі пародонтиту у щурів, задля виявлення механізмів порушення судинної функції та відновлення структури після метаболічної регуляції.

Матеріали та методи. 80 білих безпородних статевозрілих щурів-самців (віком 2-4 місяці, вагою 210 ± 30 г) були хаотично розділені на 5 груп по 16 тварин у кожній: I (негативна) контрольна, II (позитивна) контрольна та I, II, III дослідні групи. З усіма тваринами поводитися відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (1986), Міжнародних рекомендацій (2011) та Рекомендацій щодо захисту, догляду та поводження з лабораторними тваринами, передбачених законодавством України (2006, 2012). Усі експерименти були схвалені Біоетичним комітетом університету з догляду та використання тварин. Тварин утримували в стандартних умовах віварію [13].

На початковому етапі – індукції пародонтиту – тваринам у II контрольній, I, II та III дослідних групах щодня окремо від основного корму вводили перорально 0,04 % розчин хлориду амонію (NIOСНІМ, Харків, Україна) у дозі 400 мг/кг. У позитивних контролях та щурах дослідних груп після 28 днів експерименту запалення ясен було вираженим, і його тяжкість була кількісно оцінена (так само як і в кінці експерименту) за шкалою візуального огляду (0–3). Для аналізу відмінностей між середніми значеннями шкали візуального огляду в групах використовувався тест ANOVA. Результати вважалися статистично значущими, коли ймовірність (p-значення) була менше 0,05, і були представлені як середнє значення та стандартне відхилення від середнього.

Зразки ясенної тканини були отримані від 16 щурів після застосування фізіологічного розчину (негативний контроль) та 64 білих щурів-самців з кислотнo-індукованим пародонтитом: 16 тварин – після лікування плацебо (позитивний контроль), 48 (три дослідні групи) – після метаболічної регуляції. Зразки фіксували в 1,5 % розчині тетраоксиду осмію і досліджували ($\times 4000 - 6000$) в трансмісійному електронному мікроскопі JEM- 100 CX II (JEOL Ltd., Японія) з вбудованою цифровою камерою АМТ.

Результати. Незначна кровотеча, помірна гіперемія ясен були рідкісними спостереженнями на завершальному етапі експерименту в I контрольній групі – $0,93 \pm 0,12$, аналогічно до

початкового етапу – $1,08 \pm 0,14$ ($p > 0,05$). Результати були доповнені електронною мікроскопією зрізів тканинних зразків судинного русла та периваскулярного простору. Міжклітинні з'єднання в мікросудинах ясен мали вузьку форму, високу електронну щільність, слабо виражені щілини. Цитоплазматична матриця ЕК була однорідною, містила мітохондрії зі збереженими кристами, гранулярний ендоплазматичний ретикулум і незначну кількість мікропіноцитотичних везикул (везикул), деякі з яких зливалися з лізосомами. Просвіт венул був заповнений плазмою з невеликою кількістю еритроцитів, а базальна мембрана була видна як тонкий шар помірної електронної щільності (рис. 1). Гладком'язові клітини (ГМК) в стінках судин – типової ультраструктури, з множинними мітохондріями в цитоплазмі. Сполучна тканина в периваскулярному просторі містила відростки фібробластів, оточені ненапруженими колагеновими фібрілами у вигляді окремих пучків.

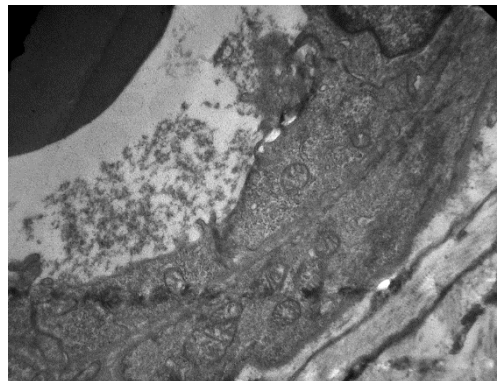


Рис. 1. Фрагмент просвіту венули з еритроцитами та плазмовим шаром, добре структурованими ендотеліальними клітинами, базальною мембраною та колагеновими волокнами в стінці судини ($\times 6000$)

У II контрольній групі після застосування фізіологічного розчину кровотеча, набряк і гіперемія ясен ($1,80 \pm 0,12$) порівняно з початковим етапом ($2,08 \pm 0,18$) незначно зменшилися ($p > 0,05$). Потовщення та розпушення базальної мембрани, що супроводжувалося вакуольною дистрофією, яка порушувала тургорний тиск у ЕК, призвело до критичного звуження просвіту капілярів (рис. 2).

Про деструктивні зміни в стінці капілярів свідчили нерегулярні ядра ЕК, виявлені в кількості з конденсованим хроматином на периферії, вакуолізована цитоплазма, ізольовані, частково зруйновані або відсутні мітохондріальні кристи. Ендоплазматичний ретикулум виглядав як розширена взаємопов'язана мембранна мережа з численними везикулами, набряклими і вакуолізованими цистернами, відокремленими рибосомами.

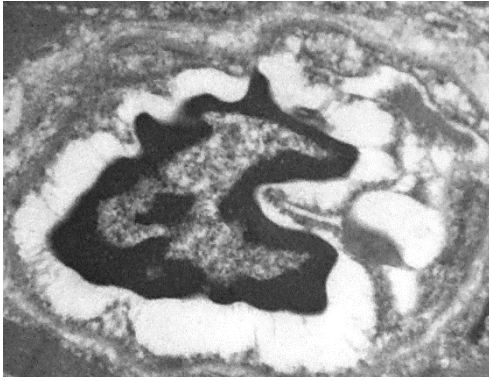


Рис. 2. Просвіт капіляра, оточений деформованим ядром ендотеліальної клітини з вакуолізованою цитоплазмою. Базальна мембрана розпушена і потовщена ($\times 4000$)

Шар осміюфільних клітинних залишків відклався вздовж розпущеної і потовщеної базальної мембрани. Аномалії цитоскелету, спричинені набряком, гідропічною дистрофією, типовою для клітинної диспротеїнозу, і підвищеною цитоплазматичною еозинофілією, розглядалися як морфологічний прояв оборотного ураження ЕК. Агрегація еритроцитів, яка за несприятливих умов може призвести до незворотного «еритроцитарного осаду», спостерігалася характерно для порушення мікроциркуляції (рис. 3). Підвищена проникність ендотелію проявлялася посиленням піноцитозом і набряком периваскулярного простору, що містив поодинокі колагенові фібрили та значну кількість полісом.

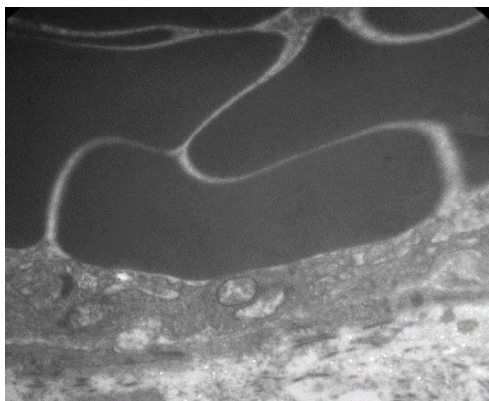


Рис. 3. Агрегація еритроцитів на поверхні просвіту ендотелію венул. Ендотеліальна клітина з вакуолізованими мітохондріями, розширеним периваскулярним простором ($\times 4000$)

Кровотеча, набряк і гіперемія ясен у дослідній групі I на завершальному етапі, порівняно з початковим етапом, послабилися навіть неозброєним оком ($1,29 \pm 0,10$ проти $1,95 \pm 0,15$, $p < 0,05$). Цитоплазматична матриця однорідної прозорості, що характеризується істотно

збільшеною кількістю міковезикул та екзосом, які відіграють важливу роль як медіатори міжклітинної комунікації, а також нездути збережені мітохондріальні кристи, свідчили про відновлення функціональної здатності ЕК. Було виявлено різноманітні міжклітинні зв'язки між перицитами та ЕК через відносно тонку конденсовану базальну мембрану помірної електронної щільності, які відіграють вирішальну роль у формуванні та функціональності простору селективної проникності. Були виявлені судинні СМС з типовими клітинними субструктурами. Периферичні відростки фібробластів були оточені тонкими колагеновими фібрилами. Незважаючи на контакт еритроцитів з просвітньою поверхнею ендотелію венул, ознак агрегації еритроцитів не спостерігалось (рис. 4).

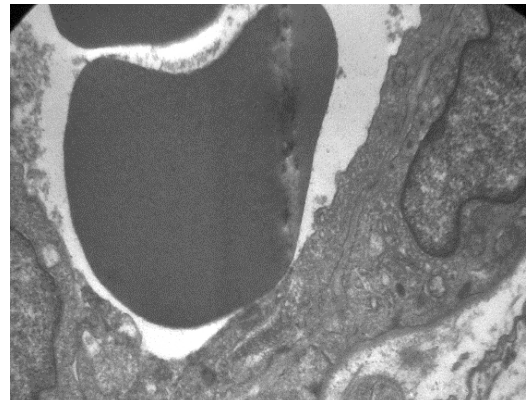


Рис. 4. Зменшений плазматичний шар на поверхні просвіту ендотелію венул, еритроцит, що короткочасно контактує з ендотелієм ($\times 6000$)

Наприкінці експерименту, після етапу регулювання в II дослідній групі кровотеча не була помітна, спостерігалось лише незначне набрякання та зменшення гіперемії ясен, якщо порівнювати з спостереженнями на початковому етапі ($1,57 \pm 0,11$ проти $2,11 \pm 0,16$, $p < 0,05$) з міжзубними сосочками, відокремленими від зубів. Набряклі перицити зі зменшеною кількістю гребенів, що свідчило про часткове відновлення їх нормальної активності, утворювали пальцеподібні відростки, які огортали ЕК у стінках капілярів і венул. Міжклітинні щілини розширилися внаслідок залишкового набряку та надмірного синтезу колагену фібробластами для заміщення тканин у перикапілярних просторах. Новоутворені елементи низької електронної щільності були переважно представлені в структурі колагенових фібрил, які беруть участь у регуляції потоку тканинної рідини в просторі. Разом із збільшенням кількості плазми в просвіті судин, окремі еритроцити стають поширеним явищем в спостереженнях (рис. 5).

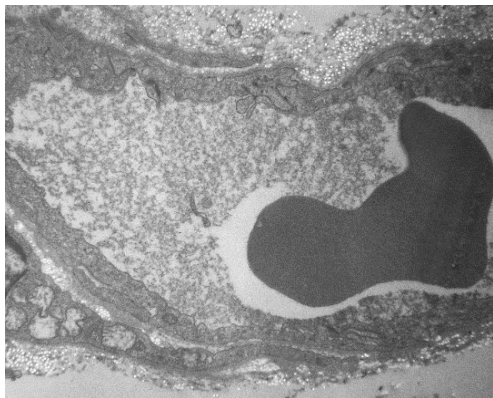


Рис. 5. Перицити на зовнішній поверхні стінки капіляра. Просвіт капіляра заповнений плазмою, містить еритроцити. Надмірна кількість колагенових фібрил у перикапілярному просторі ($\times 4000$)

При порівнянні результатів у III дослідній групі після завершального етапу з результатами на початковому етапі ($1,20 \pm 0,08$ проти $1,98 \pm 0,14$, $p < 0,05$) кровотеча була істотно зменшена, спостерігалось лише незначне набрякання та гіперемія міжзубних сосочків, що тісно прилягали до зубів. У просвіті капілярів з нерівними контурами поверхні просвіту куполоподібна форма еритроцитів свідчила про їхню достатню еластичність мембран і, отже, здатність безперешкодно проникати через мікросудини (рис. 6).

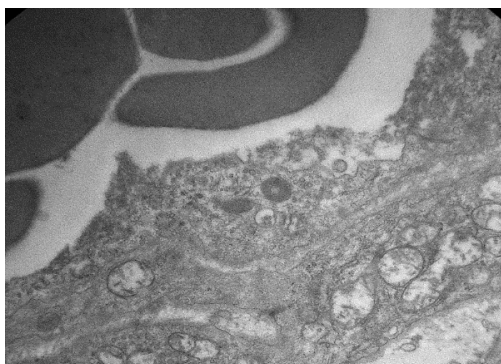


Рис. 6. Фрагменти просвіту капілярів з еритроцитами та рівномірним шаром плазми. Ендотеліальні клітини з частково збереженими мітохондріальними кристами. Базова мембрана типової структури ($\times 6000$)

Цитоплазма ЕК містила достатню кількість везикул і кілька лізосом. У більшості мітохондрій різного розміру та форми з чіткою матрицею численні кристи розширювали площу внутрішньої мембрани, підвищуючи здатність виробляти аденозинтрифосфат (АТФ). У стінках судин були помічені СМК зі зменшеною кількістю мітохондріальних крист. У перикапілярних просторах, обмежених базальною мембраною капілярних і паренхіматозних клітин, ознак набряку не спостерігалось.

Численні дослідження стверджують, що найпоширенішим механізмом ендотеліальної дисфункції є збільшення кількості активних форм кисню, які можуть впливати на вироблення оксиду азоту з ендотелію та його активність через кілька механізмів, що, як вважається, є одним з ключових факторів розвитку пародонтиту [8, 14, 15]. Гіпоксія, вільні радикали (супероксид, перекис водню, гідроксильний іон), хімічні агенти є одними з причин важкого або тривалого пошкодження клітини, що характеризується недостатнім виробленням енергії та пошкодженням мембрани. За даними авторів [4, 7, 8], ендотеліальна дисфункція пов'язана з прогресуючою втратою фосфоліпідів внаслідок активації ендогенних фосфоліпаз, зниження антикоагулянтних властивостей, а також підвищенням експресії адгезивних молекул, хемокинів та інших цитокінів. Інші дослідження показали, що зміна функції ендотелію передуює появі морфологічних змін в ЕК, які взаємодіють з компонентами крові, а також базальною мембраною, яка тісно співпрацює з СМК, перицитами та позаклітинним матриксом [3, 6, 10].

Проведене нами дослідження дозволило помітити той факт, що мінімальний ступінь проникності стінок судин ясен у групі негативного контролю забезпечувався компактними міжэндотеліальними контактами в капілярах і венулах. Наші результати щодо збільшення проникності капілярів і венул, що супроводжується агрегацією еритроцитів під впливом хлориду амонію (позитивна контрольна група), узгоджуються з декількома повідомленнями про розвиток пародонтальної запальної реакції, яка проявляється порушеннями мікроциркуляції, порушенням мікровезикулярного та міжклітинного транспорту [3, 6]. П. Ганц, Дж. А. Віта [15] дійшли висновку, що легке оборотне пошкодження клітин призводить до дисфункції клітинної мембрани, тоді як у разі необоротного пошкодження клітин спостерігаються значні зміни мембрани, набряк лізосом і вакуолізація мітохондрій, які беруть активну участь у клітинному метаболізмі. Сучасні дослідження свідчать, що порушення зовнішньої мембрани мітохондрій призводить до витоку білків з міжмембранного простору в цитозоль, що викликає загибель клітин [11, 12].

У дослідженнях пародонтальної патології Н. G. Garg та ін. [16], довели особливо важливу роль порушення окислення в мітохондріях, які генерують більшу частину хімічної енергії клітини (АТФ), та АТФ-ази з її прямим впливом на ступінь судинної проникності. Результати показали, що внутрішня мембрана мітохондрій містить АТФ-синтазу, тоді як зовнішня мембрана може асоціюватися з мембраною ендоплазматичного ретикулу, який бере участь

у синтезі білків і ліпідів, а також у секреторних шляхах клітинного метаболізму, утворюючи структуру, яка, як все частіше визнається, має значний вплив на загальну фізіологію клітин і гомеостаз [5, 9].

Відновлення мікроциркуляції було визнано надзвичайно важливим, оскільки навіть після короткочасної ішемії можна спостерігати глибокі зміни в структурі стінок мікросудин [1, 4, 18]. Дослідження окремих авторів доводять, що умови, за яких у відповідь на пошкодження ЕК, перицити, що регулюють капілярний кровоток, та СМК виробляють велику кількість факторів росту та інших речовин, що стимулюють репаративні процеси в судинах, можна вважати прогностично сприятливими [19, 20].

Послаблення гіперемії та набряку міжзубних сосочків у досліджуваних групах на завершальному етапі проведеного нами експерименту, статистично значуще ($p < 0,05$) порівняно з результатами після початкового етапу ($1,35 \pm 0,10$ проти $2,01 \pm 0,16$), обґрунтовує відхилення нульової гіпотези в межах даного дослідження. Після застосування інгібітору окислення жирних кислот і кальцієвих добавок у досліджуваних групах були виявлені щільні

міжєндотеліальні контакти клітин, початкові ознаки утворення колагену в периваскулярних просторах, посилена мікровезикуляція, збережені кристи мітохондрій, ущільнені судинні базальні мембрани, збільшення плазми в просвіті мікросудин. У сукупності дані цього дослідження дають додаткове уявлення про деякі механізми, що беруть участь у функції ендотелію ясен та їх реакції на проацидотичну стимуляцію – на стадії індукції та після метаболічної регуляції – на стадії завершення експерименту.

Висновки. Кислотно-опосередковане запалення в пародонті щурів є переважно судинною реакцією з оборотним та/або необоротним руйнуванням органел ендотеліальних клітин та гладком'язових клітин і базальної мембрани, підвищенням проникності стінок капілярів і венул, що супроводжується ексудацією плазми та агрегацією еритроцитів.

Наші дані свідчать про те, що відновлення ендотеліальних і гладком'язових клітинних структур ясен, зниження проникності судинних стінок і збільшення кількості плазми в просвіті мікросудин відбулося в першу чергу завдяки стабілізації мікросудинних мембран після експериментальної метаболічної регуляції у щурів.

Список літератури

1. Frisantiene A., Philippova M., Resink T. Smooth muscle cell-driven vascular diseases and molecular mechanisms of VSMC plasticity. *Cellular Signalling*. 2018. Vol. 52. P. 48–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2018.08.019>
2. Savchuk O. V., Hasiuk O. V., Zaliznyak M. S. Clinical and morphological aspects of complex treatment of generalized periodontitis. *World of Medicine and Biology*. 2020. Vol. 72, № 2. P. 115–119. DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2020-2-72-115-119>
3. Гонта З. М., Немеш О. М., Шилівський І. В. Сучасні патогенетичні концепції розвитку генералізованого пародонтиту. *Імплантологія Пародонтологія Остеологія*. 2021. № 2-3(62). С. 50–55. https://library.dmed.org.ua/uploads/files/2025-04/1743544639_stattia.pdf
4. Castro I. D., Chao P. C., Chuairey L. C. Risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease in patients diagnosed with rheumatoid arthritis. *Rev cubana med*. 2022. Vol. 61, № 3. P. 1–13. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=119412>
5. Keeling P. J., Archibald J. M. Organelle evolution: Whats in a name? *Current Biology*. 2008. Vol. 18, № 8. P. 345–347. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2008.02.065>
6. Scardina G. A., Ruggieri A., Messina P., et al. Oral microcirculation observed in vivo by videocapillaroscopy: a review. *J Oral Sci*. 2019. Vol. 51, № 1. P. 1–10. DOI: <https://doi.org/10.2334/josnusd.51.1>
7. Kordiyak O. Y., Moroz K. A., Honta Z. M., et al. Mineral composition of mandibular bone tissue in simulated periodontitis during metabolic acidosis. *Current issues in modern medicine*. 2024. Vol. 85, № 1. P. 94–99. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.1.94>
8. Higashi Yu., Taguchi A. Vascular Endothelial Function in Periodontal Disease: Role of Inflammation. *Journal of the American Heart Association*. 2025. Vol. 14(23) DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.125.045720>
9. Kordiyak O. Y., Honta Z. M., Nemesh O. M., et al. Morphological verification of periodontal tissue destruction processes and their regeneration after metabolic correction in experimental periodontitis. *Innovations in Dentistry*. 2025. № 1. P. 47–53. DOI: <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2025.1.9>
10. Menezes A. M., de Souza G. F., Gomes A. S., et al. S-nitrosylation decreases inflammation, and bone resorption in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol*. 2012. Vol. 8, № 4. P. 514–521. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2011.110332>
11. Toshiaki Yo., Takaaki T. Preventive Effects of Drinking Hydrogen-Rich Water on Gingival Oxidative Stress and Alveolar Bone Resorption in Rats Fed a High-Fat Diet. *Nutrients*. 2017. Vol. 9, № 1. P. 64. DOI: <https://doi.org/3390/nu9010064>
12. Fletcher A. M., Bregman C. L., Woicke J., et al. Incisor Degeneration in Rats Induced by Vascular Endothelial Growth Factor/Fibroblast Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibition. *Toxicologic Pathology*. 2010. Vol. 38. P. 267–279. DOI: <https://doi.org/10.1177/0192623309357950>
13. The Guide for Care and Use of Laboratory Animals. Eighth Ed, ILAR. NCR. *The National Academies Press*. Washington, D. C., 2011, 220.
14. Wang Yu., Rausch-Fan X. Oxidative Stress and Antioxidant System in Periodontitis. *Sec. Redox Physiology*. 2017. Vol. 8. P. 910 DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00910>
15. Ganz P., Vita J. A. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation*. 2003. Vol. 108, № 17. P. 2049–53. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000089507.19675.F9>

16. Garg H. G., Mrabat H., Yu. L., et al. Anti-proliferative effects of O-acyl-low-molecular-weight heparin derivatives on bovine pulmonary artery smooth muscle cells. *Glycoconj J.* 2011. Vol. 28(6). P. 419–426. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10719-011-9341-6>.
17. Chen M., Cai W., Zhao Sh., et al. Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2019. Vol. 46, № 6. P. 608–622. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13112>
18. Pupin T. I., Honta Z. M., Shylyvskyy I. V., Burda Kh. B. The role of adaptive-stress response in the pathogenesis

of periodontal diseases. *Wiadomosci Lekarskie*. 2022. Vol. 75, № 4. P. 1022–1025. DOI: <https://doi.org/10.36740/WLek20220420119>

19. Mendel T. A., Clabough E. B., Kao D. S., Demidova-Rice T. N. Pericytes derived from adipose-derived stem cells protect against retinal vasculopathy. *PLoS One*. 2013. Vol. 31, № 8(5): e65691. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065691>.
20. Alarcon-Martinez L., Yemisci M., Dalkara T. Pericyte morphology and function. *Histol Histopathol*. 2021. Vol. 36, № 6. P. 633–643. DOI: <https://doi.org/10.14670/HH-18-314>.

References

1. Frismantiene, A., Philippova, M., Resink, T. (2018). Smooth muscle cell-driven vascular diseases and molecular mechanisms of VSMC plasticity. *Cellular Signalling*, 52, 48–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2018.08.019>
2. Savchuk, O. V., Hasiuk O. V., Zaliznyak, M. S. (2020). Clinical and morphological aspects of complex treatment of generalized periodontitis. *World of Medicine and Biology*, 72(2), 115–119. DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2020-2-72-115-119>
3. Honta, Z. M., Nemesh, O. M., Shylyv'skyy, I. V. (2021). Suchasni patohenetychni kontseptsii rozvytku heneralizovanoho parodontytu. Ohlyad literatury [Modern Pathogenetic Concepts of Generalized Periodontitis. Literature Review]. *Implantolohiya Parodontolohiya Osteolohiya*, 62(2-3), 50–55. https://library.dmed.org.ua/uploads/files/2025-04/1743544639_stattia.pdf
4. Castro, I. D., Chao, P. C., Chuairay, L. C. (2022). Risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease in patients diagnosed with rheumatoid arthritis. *Rev cubana med.*, 61(3), 1–13. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=119412>
5. Keeling, P. J., Archibald, J. M. (2008). Organelle evolution: Whats in a name? *Current Biology*, 18(8), 345–347. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2008.02.065>.
6. Scardina, G. A., Ruggieri, A., Messina, P., et al. (2019). Oral microcirculation observed in vivo by videocapillaroscopy: a review. *J Oral Sci.*, 51(1), 1–10. DOI: <https://doi.org/10.2334/josnusd.51.1>
7. Kordiyak, O. Y., Moroz, K. A., Honta, Z. M., et al. (2024). Mineral composition of mandibular bone tissue in simulated periodontitis during metabolic acidosis. *Current issues in modern medicine*, 85(1), 94–99. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.1.94>
8. Higashi, Yu., Taguchi, A. (2025). Vascular Endothelial Function in Periodontal Disease: Role of Inflammation. *Journal of the American Heart Association*, 14(23) DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.125.045720>
9. Kordiyak, O. Y., Honta, Z. M., Nemesh, O. M., et al. (2025). Morphological verification of periodontal tissue destruction processes and their regeneration after metabolic correction in experimental periodontitis. *Innovations in Dentistry*, 1, 47–53. DOI: <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2025.1.9>
10. Menezes, A. M., de Souza G. F., Gomes, A. S., et al. (2012). S-nitrosoglutathione decreases inflammation, and bone resorption in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol.*, 83(4), 514–521. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2011.110332>
11. Toshiki, Y., Takaaki, T. (2017). Preventive Effects of Drinking Hydrogen-Rich Water on Gingival Oxidative Stress and Alveolar Bone Resorption in Rats Fed a High-Fat Diet. *Nutrients.*, 9(1), 64. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9010064>
12. Fletcher, A. M., Bregman, C. L., Woicke, J., et al. (2010). Incisor Degeneration in Rats Induced by Vascular Endothelial Growth Factor/Fibroblast Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibition. *Toxicologic Pathology*, 38, 267–279. DOI: <https://doi.org/10.1177/0192623309357950>
13. The Guide for Care and Use of Laboratory Animals. Eighth Ed, ILAR. NCR. (2011). *The National Academies Press. Washington, D. C.*, 220.
14. Wang, Yu., Rausch-Fan, X. (2017). Oxidative Stress and Antioxidant System in Periodontitis. *Sec. Redox Physiology*, 8. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00910>
15. Ganz, P., Vita, J. A. (2003). Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation*, 108(17), 2049–2053. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000089507.19675.F9>
16. Garg, H. G., Mrabat, H., Yu, L., et al. (2011). Anti-proliferative effects of O-acyl-low-molecular-weight heparin derivatives on bovine pulmonary artery smooth muscle cells. *Glycoconj J.*, 28(6), 419–426. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10719-011-9341-6>
17. Chen, M., Cai, W., Zhao, Sh., et al. (2019). Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 46(6), 608–622. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13112>
18. Pupin, T. I., Honta, Z. M., Shylyvskyy, I. V., Burda, Kh. B. (2022). The role of adaptive-stress response in the pathogenesis of periodontal diseases. *Wiadomosci Lekarskie*, 75(4), 1022–1025. DOI: <https://doi.org/10.36740/WLek20220420119>
19. Mendel, T. A., Clabough, E. B., Kao, D. S., Demidova-Rice, T. N. (2013). Pericytes derived from adipose-derived stem cells protect against retinal vasculopathy. *PLoS One*, 31, 8(5): e65691. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065691>
20. Alarcon-Martinez, L., Yemisci, M., Dalkara T. (2021). Pericyte morphology and function. *Histol Histopathol*, 36(6), 633–643. DOI: <https://doi.org/10.14670/HH-18-314>