

DOI: 10.18481/2077-7566-20-16-4-25-34
УДК 612.015.6:616.31

РОЛЬ ВИТАМИНА D В ПОДДЕРЖАНИИ ЗДОРОВЬЯ ПОЛОСТИ РТА. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Саблина С. Н., Еловицова Т. М., Григорьев С. С., Хромцова О. М., Закроева А. Г.,
Епишова А. А., Карасева В. В., Мирсаев Т. Д., Дорохина К. Р.

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

Аннотация

Предмет исследования — роль витамина D в поддержании здоровья полости рта.

Цель — анализ литературы о роли витамина D в поддержании здоровья полости рта.

Методология. Обзор литературы выполнен на основании анализа опубликованных исследований, посвященных изучению влияния витамина D на здоровье полости рта. По ключевым словам на электронных ресурсах PubMed, Medline, Cochrane, Elibrary, Cyberleninka подобраны научные исследования за последние пять лет, наиболее полно раскрывающие роль витамина D и его метаболитов в организме. Систематизированы результаты об эпидемиологии данного секостероида, его синтезе, метаболизме, физиологических эффектах, локальных механизмах влияния на иммунную систему и особенностях участия при различной соматической патологии.

Выводы. Эпидемиологические и генетические исследования подтверждают биологические эффекты активных метаболитов витамина D, задействованных в синтезе белков, необходимых для формирования устойчивости слизистой полости рта и препятствующих проникновению патогенов в подлежащие ткани. Особо значимо участие витамина D в синтезе антибактериальных пептидов моноцитарно-макрофагальной индукции, обеспечивающих снижение риска альвеолярной резорбции и последующей утраты зубов. Современный взгляд на данный секостероид связан с новыми доказательствами распространенности в тканях активирующего фермента, поддерживающего внутриклеточную или паракринную функцию для витамина D за пределами скелета. Персонализированный подход в назначении витамина D как терапевтического препарата при лечении воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) и слизистой полости рта с предварительным контролем его уровня в сыворотке крови позволит разработать эффективные подходы для поддержания стоматологического здоровья населения.

Ключевые слова: уровень витамина D, заболевания пародонта, здоровье полости рта, дефицит витамина D, недостаточность витамина D

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Светлана Николаевна САБЛИНА ORCID ID 0000-0002-1838-3535

Ассистент кафедры терапевтической стоматологии и протезистики стоматологических заболеваний,
Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
9122541494@mail.ru

Татьяна Михайловна ЕЛОВИЦОВА ORCID ID 0000-0001-8849-8875

Д. м. н., профессор, профессор кафедры терапевтической стоматологии и протезистики стоматологических заболеваний, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
tgta-elovik@yandex.ru

Сергей Сергеевич ГРИГОРЬЕВ ORCID ID 0000-0002-8198-0615

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии и протезистики стоматологических заболеваний, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
sergeygrig28@gmail.com

Оксана Михайловна ХРОМЦОВА ORCID ID 0000-0003-4839-4427

Д. м. н., доцент, заведующий кафедрой факультетской терапии и гериатрии, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
oksanamed7@yandex.ru

Алла Геннадьевна ЗАКРОЕВА ORCID ID 0000-0003-4839-4427

Д. м. н., доцент кафедры профилактической, семейной и эстетической медицины с курсом пластической хирургии, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
Zakroeva.alla@mail.ru

Анна Андреевна ЕПИШОВА ORCID ID 0000-0001-8449-077X

К. м. н., доцент кафедры терапевтической стоматологии и протезистики стоматологических заболеваний, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
uerichova9@mail.ru

Вера Васильевна КАРАСЕВА ORCID ID 0000-0001-5165-0327

К. м. н., доцент кафедры ортопедической стоматологии и стоматологии общей практики, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
vevaska500@mail.ru

Тимур Дамирович МИРСАЕВ ORCID ID 0000-0003-3421-1933

К. м. н., доцент кафедры ортопедической стоматологии и стоматологии общей практики, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
t16tmd@mail.ru

Ксения Родионовна ДОРОХИНА ORCID ID 0000-0003-4678-1087

Ассистент кафедры факультетской терапии и гериатрии, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
kd-ds@mail.ru

Адрес для переписки: Светлана Николаевна САБЛИНА

620028, г. Екатеринбург, ул. Токарей, д. 29а Тел.: +79126848484 9122541494@mail.ru

Образец цитирования:

Саблина С. Н., Еловицова Т. М., Григорьев С. С., Хромцова О. М., Закроева А. Г., Епишова А. А., Карасева В. В., Мирсаев Т. Д., Дорохина К. Р. Роль витамина D в поддержании здоровья полости рта. Литературный обзор. Проблемы стоматологии. 2020; 4: 25-34.

© Саблина С. Н. и др., 2020

DOI: 10.18481/2077-7566-20-16-4-25-34

Поступила 21.11.2020. Принята к печати 21.12.2020

DOI: 10.18481/2077-7566-20-16-4-25-34

THE ROLE OF VITAMIN D IN MAINTAINING ORAL HEALTH. LITERATURE REVIEW

Sablina S. N., Elovikova T. M., Grigorjev S. S., Khromtsova O. M., Zakroeva A. G.,
Epishova A. A., Karaseva V. V., Mirsaev T. D., Dorokhina K. R.

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

Annotation

Subject. The role of vitamin D in maintaining oral health.

Objectives. To review literature on the role of vitamin D in maintaining oral health.

Methodology. This literature review is based on analysis of published research reports on effects of vitamin D on oral health. Using key words, research studies published in the past five years with the most comprehensive explanations of the role of vitamin D and its metabolites in the body are selected on such e-resources as PubMed, Medline, Cochrane, Elibrary, Cyberleninka. The data on secosteroid epidemiology, synthesis, metabolism, physiological effects, local effects on immune function and specific symptoms in various somatic disorders are systemized.

Conclusion. Epidemiological and genetic studies confirm biological effects of vitamin D active metabolites involved in synthesis of proteins required to form oral mucosal stability and prevent pathogen penetration into subjacent tissues. The most significant is involvement of vitamin D in synthesis of antibacterial monocyte and macrophage-directed peptides ensuring reduction of risks of alveolar resorption and subsequent tooth loss. Modern concepts in this secosteroid refer to the new evidence showing availability of vitamin D activating ferment in tissues which supports intracellular or paracrine function of vitamin D out of the skeleton. The personified approach for vitamin D application as a therapeutic drug for treatment of periodontium inflammations and oral mucosa with preliminary testing of levels in blood serum will allow to develop effective approaches to maintaining people's oral health.

Keywords: vitamin D level, periodontal disease, oral health, vitamin D deficiency, vitamin D insufficiency

The authors declare no conflict of interest.

Svetlana N. SABLINA ORCID ID 0000-0002-1838-3535

Teaching Assistant, Department of Therapeutic Dentistry and Propedeutics of Dental Disease, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
9122541494@mail.ru

Tatiana M. ELOVIKOVA ORCID ID 0000-0001-8849-8875

Grand PhD in Medical sciences, Professor, Department of Therapeutic Dentistry and Propedeutics of Dental Disease, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
ugma-elovik@yandex.ru

Sergei S. GRIGORJEV ORCID ID 0000-0002-8198-0615

Grand PhD in Medical sciences, Professor, Head of Department of Therapeutic Dentistry and Propedeutics of Dental Disease, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
sergeygrig28@gmail.com

Oksana M. KHROMTSOVA ORCID ID 0000-0003-4839-4427

Grand PhD in Medical sciences, AP, Head of Department of Faculty Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

Alla G. ZAKROEVA ORCID ID 0000-0003-4839-4427

Grand PhD in Medical sciences, AP, Prophylactic, Family and Aesthetic Medicine with Plastic Surgery Course Department, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
Zakroeva.alla@mail.ru

Anna A. EPISHOVA ORCID ID 0000-0001-8449-077X

PhD in Medical sciences, AP, Department of Therapeutic Dentistry and Propedeutics of Dental Disease, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
yepichova9@mail.ru

Vera V. KARASEVA ORCID ID 0000-0001-5165-0327

PhD in Medical sciences, AP, Department of Orthopedic Dentistry and General Dentistry Practice, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
vevaska500@mail.ru

Timur D. MIRSAEV ORCID ID 0000-0003-3421-1933

PhD in Medical sciences, AP, Department of Orthopedic Dentistry and General Dentistry Practice, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
t16mtd@mail.ru

Ksenya R. DOROKHINA ORCID ID 0000-0003-4678-1087

Assistant, Department of Faculty Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
kd-ds@mail.ru

Correspondence address: Svetlana N. SABLINA

620028, Ekaterinburg, str. Tokarev, 29a

Tel.: +7(912)6848484

9122541494@mail.ru

For citation:

Sablina S. N., Elovikova T. M., Grigorjev S. S., Khromtsova O. M., Zakroeva A. G., Epishova A. A., Karaseva V. V., Mirsaev T. D., Dorokhina K. R.
The role of vitamin D in maintaining oral health. Literature review. Actual problems in dentistry. 2020; 4: 25-34. (In Russ.)

© Sablina S. N. et al., 2020

DOI: 10.18481/2077-7566-20-16-4-25-34

Received 21.11.2020. Accepted 29.12.2020

Введение

Результаты исследований современной науки, опубликованные за последние два десятилетия, создали широкое представление о роли витамина D в организме человека. Сейчас дефицит витамина D — это пандемия, затрагивающая большую часть населения. В мире наибольший дефицит и недостаточность витамина D отмечается среди женщин, проживающих в странах Среднего Востока (81%), Азии (71,4%) и в Австралии (60,3%). В странах Европы этот показатель составил 57,7%. Имеются исследования, подтверждающие, что в странах европеоидной расы на каждый градус широты севернее или южнее от экватора уровень витамина D в сыворотке крови ниже на 0,69 нмоль/л. Географические особенности территории Российской Федерации определяют высокую недостаточность витамина D в регионах, и, по данным различных исследований, этот показатель достигает 90% [1, 6, 18, 20, 23].

В настоящее время пристальный интерес научного сообщества пародонтологов к проблеме недостаточности витамина D сохраняется. Вопросы его влияния на здоровье тканей пародонтального комплекса, а также на состояние полости рта остаются актуальными [6, 8–11, 18, 26, 28, 30].

Биологические функции витамина D как важного активного метаболита весьма разнообразны и не ограничиваются поддержанием баланса концентрации кальция и фосфора в крови путем регулирования их всасывания в кишечнике и реабсорбции в почках. Низкое усвоение витамина D и кальция вследствие недостаточного алиментарного поступления в рацион питания приводит к отрицательному кальциевому балансу, нарушению минерализации костной ткани и утрате костной структуры, возникновению рахита у детей и остеопении или остеопорозу у взрослых, повышению вероятности возникновения низкотравматических спонтанных переломов костей в области шейки бедра и позвоночника [1–5, 10, 11, 13, 23, 44, 46, 64, 68, 73].

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ необходим для регуляции экспрессии многих генов, оказывает нейропротективное действие на клетки мозга, задерживает кальцификацию гладкомышечного слоя сосудов, тормозит рост опухолей и участвует во многих других биологических эффектах, предотвращая появление патологических нарушений на геномном и метаболомном уровне [56–60].

Исследование различных функций витамина D является перспективным в современной науке и требует дальнейшего детального и всестороннего изучения [1, 3, 5, 13, 15, 22, 46, 64, 75].

Цель исследования — систематизация и анализ доступной отечественной и зарубежной литературы для обобщения сведений о роли витамина D в профилактике заболеваний и поддержании здоровья полости рта.

Материалы и методы исследования

Обзор литературы выполнен на основании анализа опубликованных исследований, посвященных изучению влияния витамина D на стоматологическое здоровье. Для этого подобраны 75 статей (23 — отечественных авторов, 52 — зарубежных) по ключевым словам на электронных ресурсах PubMed, Medline, Cochrane, Elibrary, Cyberleninka за последние пять лет — с 2015 по 2020 год. В дальнейшем произведена постановка цели и задач исследования, выявлены критерии. Полученные результаты систематизированы и обработаны, выполнено текстовое оформление статьи.

Результаты исследования и их обсуждение

В настоящее время формы биологически активных веществ группы витамина D представлены соединениями от D_1 до D_6 : витамин D_1 (вещество из жира печени трески — сочетание эргокальциферола и люмистерола), витамин D_2 — эргокальциферол, витамин D_3 — холекальциферол, витамин D_4 — 2,2-дегидроэргокальциферол, витамин D_5 — ситокальциферол, витамин D_6 — сигма-кальциферол. Наиболее важными из перечисленных соединений являются витамины D_2 и D_3 , применяемые в виде их аналогов в форме различных лекарственных препаратов [1–6, 9–16, 23–29, 44, 75].

Витамин D_2 — распространенная в природе форма, образуется в растениях из эргостерола под действием ультрафиолетового света, поступает в организм человека с растительной пищей, усваивается в виде хиломикронов и под действием желчи и жирных кислот подвергается активному мицеллообразованию. В дальнейшем эргокальциферол в составе хиломикронов транспортируется лимфатической системой в венозный кровоток [1–6, 9–16, 27].

Витамин D_3 — более широко известный представитель группы жирорастворимых секостероидов, синтезируется. Эндогенным образом из 7-дегидрохолестерина в мальпигиевом и базальном слое эпидермиса кожи (65%) во время фотохимической реакции под воздействием ультрафиолетового излучения (UVB) солнечной инсоляции с длиной волны 280–310 нм. При избыточном воздействии света возникает конверсия 7-дегидрохолестерина в биологически неактивные соединения, представляющие собой инертные изомеры — тахистерол и люмистерол (форма признана обратимой для преобразования в превитамин- D_3). После образования витамина D происходит его транспортировка из кератиноцитов через плазматическую мембрану в кожную капиллярную сеть, далее в лимфатическую систему и венозную кровь в связанной форме с белком (VDBP) и альбуминами. При этом около 70% витамина D накапливается в печени, а остальная часть —

в жировой ткани. Образование витамина D зависит от цвета кожи, использования защитного крема, времени суток, времени года, высоты над уровнем моря и степени загрязнения воздуха [4–8, 12–16, 20, 43, 63, 64].

Синтез витамина D в организме

Биотрансформация и активация витамина D в организме человека предполагает два последовательных цикла гидроксилирования. Первый происходит в печени (90%) при участии 25-гидроксилазы и завершается образованием 25-гидроксивитамина D₃ (25(OH)D₃), или кальцитриола. Это основная и наиболее стабильно циркулирующая форма витамина D, отражающая его содержание в плазме крови. Период полувыведения данной формы равен двум неделям [1, 2, 6–8, 11–14, 19–26, 35, 66, 73].

В ходе второго этапа гидроксилирования в клетках проксимального отдела почек (10%) при участии фермента CYP27B1 — 1-а-гидроксилазы происходит образование физиологически активного гормона — 1,25-дигидроксивитамина D (1,25(OH)₂D₃, или кальцитриола), известного в качестве активной формы витамина D [1, 2, 6–8, 11–14, 19–26, 66, 73].

Необходимые для организма уровни кальцитриола в крови определяются активностью фермента CYP27B1 в почках, находящегося под контролем паратиреоидного гормона (ПТГ) за счет регуляции посредством обратной связи, замыкающейся ингибированием CYP27B1 при возникновении высоких концентраций самого кальцитриола, а также фактора роста фибробластов 23 (FGF23) [1, 10–14, 19–26, 35–37, 56, 72–75].

При стимуляции фермента CYP24A1 (24-гидроксилазы) возникает ограничение образования активной формы витамина D и биотрансформация кальцитриола в водорастворимую неактивную форму кальцитроевой кислоты, выводимой из организма с желчью [1, 2, 13].

Следует отметить, что FGF23, синтезируемый остеоцитами костной ткани, способствует активации фермента CYP24A1 при высоких концентрациях D-гормона и повышении содержания фосфора в крови [1, 6, 7, 12, 13, 67].

Метаболизм витамина D и физиологические эффекты для челюстно-лицевой зоны

Многочисленные особенности отличают метаболизм витамина D от метаболизма других витаминов. Он биологически не активен и не относится к кофакторам ферментов. Кроме того, лишь в процессе метаболических превращений витамин D переходит в свою активную форму, вызывая каскад биологических реакций в различных точках своего приложения. Многочисленные исследования подтвердили роль этого секостероида в процессах поддержания активного и здорового долголетия и предупреждения

преждевременного возникновения возраст-зависимых хронических заболеваний. Участие витамина D в метаболических процессах связано с наличием специфических рецепторов, обнаруженных более чем в 35 органах и тканях [1, 2, 6–8, 11–14, 19–26, 43, 63, 66, 68, 72–75].

Эффекты витамина D играют существенную роль при воздействии на патогены (бактерии, грибы, вирусы). Так, при лечении различных вирусных заболеваний выявлено, что сниженные концентрации 25(OH)D₃ в сыворотке пациентов ассоциированы с уменьшением ответной реакции организма на терапию интерфероном и рибавирином А [1, 13, 19–27, 43, 52].

Уровни 1,25(OH)₂D₃ индуцируют ген CYP24A1 и активируют синтез одноименного фермента, запускающая цепь реакций, направленных на получение наименее активной формы витамина D — кальцитроевой кислоты, регулирующей защитные свойства витамина D против рака и онкологических заболеваний [1, 3, 13, 16, 21, 22, 26, 31, 43, 47].

Метаболиты витамина D стимулируют остеогенную дифференцировку клеток пульпы зуба и клеток зубного фолликула. Они способны активировать процесс биоминерализации, склонны задерживать или стимулировать заживление переломов, влияют на минерализацию хрящевой матрицы, проявляют выраженную антивирусную активность в микромолярном диапазоне концентраций [1, 13, 63, 75].

Роль полиморбидности при D-витаминной недостаточности

Накоплено множество свидетельств, подтверждающих не только ассоциацию пародонтальной патологии с системными заболеваниями, но и возрастание риска их развития и течения на фоне заболеваний пародонта, хотя причинно-следственная связь между данными заболеваниями до сих пор не установлена полностью, а ее подтверждение требует проведения интервенционных исследований [3, 4, 22, 44, 46, 48, 51, 60, 61, 73].

Полиморбидность предполагает наличие нескольких патогенетически связанных между собой заболеваний у одного пациента, факторами развития которых являются такие системные нарушения, как метаболические сдвиги, изменения минерального, липидного обмена, гормонального статуса и др. Актуальность проблемы полиморбидности, обусловленной сочетанными и комбинированными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, болезнями обмена веществ, патологией желудочно-кишечного тракта, а также органов и тканей полости рта, не вызывает сомнений [3, 4, 7, 13, 22, 31, 44, 48, 73].

Нарушение метаболизма костной ткани часто способствует остеопорозу, поэтому своевременная профилактика и коррекция формирования кости, фосфатно-кальциевого гомеостаза и контроль уровней

витамина D являются актуальной социальной и медицинской проблемой [1, 6, 7, 11, 23, 30, 63, 68].

Состояние печени и кишечника влияет на интенсивность процессов всасывания и деградации витамина D₃. В результате биотрансформации образуется множество метаболитов и «эпимеров витамина D» — молекул с одинаковой структурой химических связей, но с различной стереохимической лево- и правовращающей конфигурацией [7, 9, 14, 22, 19, 20, 46, 61].

Активность и функциональность почек определяет эффективность второго цикла гидроксирования витамина D. Таким образом, при хронической почечной недостаточности снижается биосинтез кальцитриола 1,25(OH)₂D₃ из 25(OH)D₃. При уремии, избытке мочевины и мочевой кислоты падает биологическая активность 1,25(OH)₂D₃, что является следствием уменьшения экспрессии рецепторов витамина D, а также нарушением взаимодействия с ними [1, 6, 7, 9, 14, 19, 20, 22, 46, 61].

Сывороточный витамин D

Содержание 25(OH)D является лучшим показателем статуса витамина, вырабатываемого кожным покровом при солнечной инсоляции и получаемого с продуктами питания (лосось, сельдь, тунец, рыбий жир, сливочное масло, яичный желток). Период полураспада 25(OH)D₃ достаточно продолжителен и достигает двух недель, в то время как активная форма витамина — 1,25(OH)₂D₃ не является индикатором запасов и имеет короткий период — менее четырех часов, подвергаясь регуляции ПТГ, FGF23 и зависимости от уровня кальция и фосфора [1, 3–5, 13, 19–26, 54, 61].

Согласно мнению современных экспертов, дефицит витамина D определяется через уровни 25(OH)D₃ в сыворотке крови при <20 нг/мл (50 нмоль/л), а оптимальным признается значение выше 30 нг/мл (75 нмоль/л), особенно у пожилых пациентов. Эти данные подтверждаются многочисленными исследованиями, ассоциированными со снижением риска возникновения нетравматических переломов у лиц с изменением минеральной плотности костной ткани [1, 2, 6–8, 11–14, 20–23, 53, 61].

Оценка статуса витамина D проводится минимум через три дня после приема нативного витамина D в лечебных дозах по одному и тому же методу. Рекомендуется проверка надежности используемого в клинической практике метода определения 25(OH)D₃ относительно международных стандартов (DEQAS, NIST) [1, 13, 19–24, 44, 51, 73].

При недостаточном ежедневном потреблении витамина D и снижении его уровня в крови развивается гиповитаминоз и уменьшения концентрация кальция в плазме крови, увеличивается секреция паратиреоидных гормонов, нарушаются процессы ремоделирования костной ткани и формируется вторичный гиперпаратиреоз. Человеческий организм

синтезирует около 10 000 МЕ витамина D от загара под естественным солнечным светом при условии легкого покраснения кожного покрова [1, 11–13, 19–22, 41–44, 50, 71].

Многочисленные современные исследования, направленные на изучение корреляции между витамином D и деструкцией тканей пародонтального комплекса, подтверждают существенную вероятность данной гипотезы, обосновывая уменьшение рисков утраты зубов и одновременной прогрессирующей резорбции альвеолярного гребня на фоне своевременно назначенной заместительной терапии витамином D в высоких концентрациях [1–5, 10–13, 22, 26, 28, 40, 46, 49, 52, 66, 73].

Bashutski с соавторами опубликовал результаты длительного клинического исследования, посвященного изучению корреляции между количеством витамина D в плазме крови и операциями на тканях пародонтального комплекса. Исследователи установили, что испытуемые с дефицитом витамина D в плазме крови показали менее эффективные результаты (более низкие показатели уровня клинического прикрепления CAL и выраженные значения при зондировании глубины пародонтальных карманов PPD) после пародонтальной хирургии. Авторы свидетельствовали о необходимости улучшения послеоперационных результатов, рекомендуя исследовать уровень витамина D в крови пациентов до начала лечения и избегать дефицита витамина D, принимая его дополнительно [29, 40].

Более поздние исследования доза-зависимых эффектов витамина D, выполненные Alshouibi E. с соавторами, свидетельствовали о снижении риска возникновения тяжелых форм ВЗП (по показателям оценки глубины клинического прикрепления CAL и глубины зондирования пародонтальных карманов PPD, потери альвеолярной высоты ABL) у лиц, получавших более 800 МЕ витамина D, в сравнении с испытуемыми, получавшими менее 400 МЕ [26].

Hiremath V. провел рандомизированное клиническое исследование, подтверждающее влияние витамина D при ВЗП, безопасность и эффективность дозировки 500–2000 МЕ при лечении десен [49].

Таким образом, оптимальная рекомендуемая концентрация 25(OH)D₃ в плазме крови для нормализации баланса костной ткани составляет не менее 80 нмоль/л, при пародонтальной терапии примерно 90–100 нмоль/л. Более низкие концентрации всегда влекут прогрессирующую деструкцию костной ткани и, как следствие, обуславливают потерю зубов [1, 13, 37, 46, 49, 52, 66, 73].

С повышением значимости эстетических требований к макро- и микроэстетике лица и улыбки возрастает интерес и необходимость выполнения комплексного ортопедического лечения, предполагающего проведение предварительных коррекционных

мероприятий, направленных на оптимизацию положения зубов и нормализацию прикуса.

При ортодонтическом лечении на несъемной технике происходит направленное попеременное воздействие, стимулирующее остеобластическую и остеокластическую активность в тканях. Эти процессы в сочетании с механическими и химическими стимулами способствуют более эффективному движению зубов. Пациенты с дефицитом витамина D, находящиеся на ортодонтическом лечении, имеют более медленную скорость передвижения зубов, повышенную первоначальную остеобластическую активность. Эти данные свидетельствуют о значимой роли $25(\text{OH})\text{D}_3$ в качестве химического стимула, что подтверждается многочисленными исследованиями влияния витамина D. Однако требуется дальнейшее изучение этого вопроса для детализации области воздействия и безопасности применения $25(\text{OH})\text{D}_3$ в процессе ортодонтической терапии у пациентов [33].

Роль VDR-рецептора и витамина D

Рецептор к $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ кодируется одноименным геном VDR (известным как NR111) и относится к семейству ядерных транскрипционных белков, а также принимает участие не только в процессе транскрипции, но и в механизме посттранскрипции, контролируемой микро-РНК [1, 28, 43, 53].

В организме человека ген VDR локализован на 12-й хромосоме (регион 12Q12-q14), и ему вместе с COL1A1 принадлежит ключевая роль в остеогенезе и минеральном обмене [1, 28, 53].

Для данного гена характерен полиморфизм, т.е. существование различных аллельных вариантов этого гена в популяции. Значение полиморфизма гена остается полностью не изученным, противоречивым, весьма варибельным от пола, возраста, этнической группы, влияния кальция, образа жизни и уровня здоровья. Полиорганные эффекты, обусловленные недостаточностью витамина D, очевидны, поэтому пристальный взгляд научного сообщества по-прежнему направлен на изучение аллельного полиморфизма гена VDR со многими заболеваниями, включая заболевания пародонта и остеопороз [1, 7, 13, 22, 23, 26, 30, 43, 51, 53].

Значение витамина D в иммунном ответе при заболеваниях пародонта

Хронический генерализованный пародонтит рассматривается сегодня как болезнь, для которой характерна прогрессирующая и волнообразно протекающая воспалительная деструкция с повторяющимися периодами обострений и ремиссий тканей пародонта [5, 6, 9, 10, 13, 22, 24, 26, 73].

Это мультифакторное заболевание, которое возникает под влиянием кумулятивного воздействия общих

и местных причин экзогенного («зубная» бляшка, аномалии прикрепления уздечек, дефекты пломбирования, протезирования, аномалии положения зубов, нарушения прикуса) и эндогенного характера (заболевания внутренних органов, гормональные нарушения и т.п.), инфекционно-индуцированное иммунным повреждением пародонтального комплекса с большой вероятностью генетической предрасположенности [1, 9, 12, 13, 22, 54, 65].

Неоспоримые доказательства в обмене кальция и фосфора свидетельствуют о роли витамина D в процессе обеспечения стабильного обновления костной матрицы при сбалансированности процессов резорбции и синтеза восстанавливаемой структуры кости, включая альвеолярные гребни челюстей [13, 22, 23, 53].

Связываясь с ядерными рецепторами VDR в остеобластах, витамин D стимулирует транскрипцию гена RANKL. Вследствие этого увеличивается продукция молекул RANKL, которые, взаимодействуя с соответствующими рецепторами остеокластов, потенцируют их созревание и повышают активность. В результате данных реакций усиливается остеокластогенез, с последующими эффектами выведения из костной ткани кальция и фосфора, поддерживая, таким образом, необходимый уровень минерализации кости [1, 8, 14, 28, 29, 53].

Это подтверждает тот факт, что дефицит витамина D является абсолютным фактором риска развития и остеопении, и остеопороза у лиц во взрослом и пожилом возрасте. Кроме того, его дефицит является одним из факторов полиморбидности [22].

Стоит обратить внимание на наличие в некоторых тканях собственного CYP27B1, необходимого для активации D-гормона. Вследствие этого процесса в клетках запускается самостоятельный внутриклеточный синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ без увеличения витамина D в общей циркуляции крови и зависимости от паратиреоидного гормона, определяя необходимость объема синтезируемой активной формы количеством субстрата в виде $25(\text{OH})\text{D}_3$ [6, 13, 49, 50].

CYP27B1 обнаружен также в костной ткани и эпителиальных клетках, выстилающих слизистые оболочки полости рта, причем изофермент цитохрома P-450 наряду с CYP27B1 может быть задействован в переходе $25(\text{OH})\text{D}_3$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Таким образом, включаются в работу механизмы аутокринного и паракринного преобразования витамина D, циркулирующего в крови, в активную форму — кальцитриол, который и поддерживает защитные функции иммунной системы, экспрессируя в клетках ферменты биотрансформации. Следовательно, витамин D активно участвует в механизмах врожденного и приобретенного иммунитета, причем воздействие на врожденный иммунитет осуществляется через Toll-подобные рецепторы, а на приобре-

танный — через дифференцировку клеток памяти, в особенности через ответ Th-17 [1, 6, 7, 8, 13, 15, 19, 67, 74].

Liu K. и Meng H. в своих исследованиях установили способность фибробластов синтезировать во время воспалительной реакции в тканях пародонта 25-гидроксилазу, которая стимулирует образование 25(OH)D₃. При воздействии патологических агентов на рецепторах клеточных мембран активируется синтез CYP27B1, в ходе которого из 25(OH)D₃ формируется 1,25(OH)₂D₃. Полученная молекула связывается с VDR в иммунных и эпителиальных клетках и участвует в механизме защиты эпителия от патогенного агента [56].

При возникновении необходимости первичной защиты организма хозяина в ходе проникновения специфических субгингивальных инфекционных агентов с высокой патогенностью: *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* первоначально включаются факторы врожденного неспецифического иммунитета. При непосредственном влиянии витамина D усиливается хемотаксис и фагоцитарная активность иммунных клеток посредством взаимодействия с VDR, активируется транскрипция антимикробных белков. Витамин D оказывает влияние на функцию и морфологию дендритных клеток, вызывает индукцию регуляторных T-клеток, участвующих в контроле иммунного ответа и развитии аутореактивности [58].

По мнению J. Schwalfenberg, 1,25(OH)₂D₃ участвует в регуляции неспецифического иммунного ответа, активируя секрецию перекиси водорода в моноцитах, что вызывает увеличение оксидативного взрывного потенциала [18, 67].

Кателицидин LL-37 играет важную роль в хемотаксисе, выработке цитокинов и хемокинов, клеточном размножении, проницаемости сосудов, заживлении раневого процесса и нейтрализации эндотоксинов. Индуцированный патогенами фермент CYP27B1, способствующий переходу 25(OH)D₃ в 1,25(OH)₂D₃ и последующему образованию комплекса 1,25(OH)₂D₃ с VDR в тканях пародонта, стимулирует синтез данного эндогенного антимикробного пептида — кателицидина LL-37, а также некоторых дефензинов [38, 54].

В исследовании, выполненном McMahon с соавторами, изучены культуры клеток десны и влияние высоких концентраций витамина D на экспрессию неспецифической иммунной системы этих клеток. После воздействия 1,25(OH)₂D₃ зафиксировано очевидное увеличение секреции кателицидина LL-37, причем его антимикробное действие в отношении *A. actinomycetemcomitans* продолжалось в эксперименте около 24 часов [58].

1,25(OH)₂D₃ влияет на специфический иммунитет (адаптивный) путем воздействия на T-лимфоциты

и B-лимфоциты, которые выделяют цитокины, иммуноглобулины, разрушают патогенные клетки, переносимые макрофагами и дендритными клетками [54].

Иммунные процессы, связанные с выработкой медиаторов, поддерживают хроническое воспаление при заболеваниях пародонта и усугубляют течение пародонтальной патологии. Витамин D индуцирует апоптоз B-лимфоцитов, подавляет превращение B-лимфоцитов в плазматические клетки, пролиферацию T-лимфоцитов, секрецию иммуноглобулинов IgG и IgM и защищает организм от избыточного специфического иммунного ответа за счет снижения секреции цитокинов IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-α. Каскады реакций во время бактериальной инвазии, связанные с высвобождением и секрецией этих цитокинов, способствуют инфильтрации тканей лимфоцитами, резорбции костной ткани, разрушению внеклеточного матрикса.

1,25(OH)₂D₃ непосредственно подавляет активность Th1 и Th17, ингибируя продукцию IL-2 и IFN-γ (Th1), IL-17 и IL-21 (Th17). Также путем увеличения выработки IL-4 он активирует Th2-реакции [1, 13, 31–41, 56, 70].

Tang и соавторами проведено исследование, подтверждающее гипотезу о противовоспалительном действии высоких концентраций витамина D. В данном эксперименте в пораженных *P. gingivalis* клеточных культурах было выявлено меньшее содержание IL-8 после введения 1,25(OH)₂D₃, чем без D-гормона [69].

Повышение лептина в сыворотке крови свидетельствует об инфекционном процессе и воспалении, в то время как адипонектин подавляет адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам сосудов и снижает продукцию и активность цитокинов.

Tales и соавторы подтвердили противовоспалительный эффект витамина D при высоких его концентрациях в сыворотке крови с ответным снижением IL-6 и лептина и одновременным увеличением адипонектина, участвующего в регуляции иммунного ответа [70].

Заключение

Развитие прогрессирующей деструкции костной ткани альвеолярных гребней челюстей происходит не только при непосредственной активности пародонтопатогенов. Важной является комбинация предрасполагающих факторов при развитии заболеваний пародонта и активация адаптивного иммунного ответа с последующей выработкой антигенспецифических лимфоцитов и клеток памяти [1, 46, 49, 58, 69].

Активная форма витамина D тормозит Th1-клеточную пролиферацию, дифференцировку, синтез провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-2, IL-6, TNF-α. Помимо регуляции кальциевого баланса, витамин D сдерживает клеточную пролиферацию, ангиогенез, стимулирует выработку антимикробных

продуктов, модулирует воспалительные реакции и иммунный ответ [1, 13, 19, 22, 63, 64, 67, 70, 74].

Данные биологические явления доказывают широту действия метаболитов витамина D в организме и позволяют взглянуть по-новому на некоторые звенья патогенеза ВЗП как сложного многофакторного процесса, предполагающего обязательное назначение средств с мультимодальным эффектом, как у витамина D [1, 4, 9–12, 14, 15, 19, 73].

Таким образом, принимая во внимание необходимость поиска новых подходов для коррекции пародонтального статуса и успешного комплексного лечения ВЗП, нужно учитывать взаимодействие врачей-стоматологов и научных работников, персонафикацию уровней витамина D в сыворотке крови, а также подбор адекватных доз препаратов, поддерживающих высокий уровень здоровья полости рта и организма в целом [1–13, 22, 40–42].

Литература/References

1. Антонова И.Н., Григорьянц А.П., Никитин В.С., Григорьянц А.А. Влияние дефицита витамина D. Медицинский совет. 2019;2:166-171. [I.N. Antonova, A.P. Grigorjanz, V.S. Nikitin, A.A. Grigorjanz. Effects of vitamin D deficiency. Medical Board. 2019;2:166-171. (In Russ.).]
2. Древал А.В., Крюкова И.В., Барсуков И.А., Тевосян Л.Х. Внескостные эффекты витамина D (обзор литературы). РМЖ. 2017;1:53-59. [A.V. Dreval, I.V. Krukova, I.A. Barsukov, L.Kh. Tevosjan. Ectostical effects of vitamin D (literature review). RMZ. 2017;1:53-59. (In Russ.).]
3. Карасева В.В., Еловицова Т.М., Кошчев А.С. Оценка стоматологического статуса, контроля индивидуальной гигиены и качества жизни пациентов с дефектами челюстей в сочетании с медикаментозно-ассоциированным остеоэкррозом. Стоматология. 2020;99;5:80-86. [V.V. Karaseva, T.M. Elovikova, A.S. Koschchev. Assessment of dental status, control of personal hygiene and quality of life in patients with jaw defects in combination with drug-associated osteonecrosis. Dentistry. 2020;99;5:80-86. (In Russ.).]
4. Еловицова Т.М., Григорьев С.С. Слюна как биологическая жидкость и ее роль в здоровье полости рта. Екатеринбург. 2018:132. [T.M. Elovikova, S.S. Grigorjev. Saliva as a biological fluid and its role in oral health. Ekaterinburg. 2018:132. (In Russ.).]
5. Еловицова Т.М., Григорьев С.С., Саблина С.Н., Сорокоумова Д.В., Епишова А.А., Кошчев А.С., Чагай А.А. Профессионально ориентированный подход личностного развития студентов-стоматологов на клинической кафедре: качество выполнения профессиональной гигиены полости рта. Проблемы стоматологии. 2019;4:5-11. [T.M. Elovikova, S.S. Grigorjev, S.N. Sablina, D.V. Sorokoumova, A.A. Epishova, A.S. Koschchev, A.A. Chagay. Professionally-oriented approach to personal development of dental students of the clinical department: quality of professional oral hygiene. Actual problems in dentistry. 2019;4:5-11. (In Russ.).] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42364575>
6. Касьянова А.Н., Долбня С.В., Курьянинова В.А. Витамин D и его биологическая роль в организме. Вестник молодого ученого. 2016;1:6-13. [A.N. Kasjanova, S.V. Dolbnja, V.A. Kurjaninova. Vitamin D and its biological role in the body. Young Scientist Journal. 2016;1:6-13. (In Russ.).]
7. Луценко А.С., Рожинская Л.Я., Торощова Н.В., Белая Ж.Е. Роль и место препаратов кальция и витамина D для профилактики и лечения остеопороза. Профилактическая деятельность и ее законодательное и нормативное правовое обеспечение. Остеопороз и остеопатия. 2017;2(20):69-75. [A.S. Lutsenko, L.Ya. Rozhinskaya, N.V. Torotsova, Zh.E. Belaya. Role and application of calcium and vitamin D medications for osteoporosis prophylaxis and treatment. Osteoporosis and Osteopathy. 2017;2(20):69-75. (In Russ.).]
8. Мальцев С.В., Рылова Н.В. Витамин D и иммунитет. Практическая медицина. 2015;1:114-121. [S.V. Maltsev, N.V. Rylova. Vitamin D and immunity. Practical Medicine. 2015;1:114-121. (In Russ.).]
9. Мокрова Е.А., Фирсова И.В., Заводский Б.В. Оценка эффективности лечения пациентов с хроническим пародонтитом на фоне недостаточности витамина D. Волгоградский научно-медицинский журнал. 2015;3:43-48. [E.A. Mokrova, I.V. Firsova, B.V. B.V. Zavodsky. Analysis of treatment effectiveness for patients with chronic periodontitis on the background of vitamin D insufficiency. Volgograd Medical Scientific Research Journal. 2015;3:43-48. (In Russ.).] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25001881>
10. Мокрова Е.А. D-витаминная недостаточность и ее влияние на состояние пародонта. Символ науки. 2016;4:107-115. [E.A. Mokrova. Vitamin D insufficiency and its impacts on periodontium conditions. Science Symbol. 2016;4:107-115. (In Russ.).]
11. Наумов А.В. Гормон D₃ как витамин для коморбидных состояний: кому, когда и как? Трудный пациент. 2018;3:20-27. [A.V. Naumov. D₃ hormone as vitamin for comorbid conditions: to who, when and how? Difficult Patient. 2018;3:20-27. (In Russ.).]
12. Ноговицина А.А., Лашманова Е.П., Саблина С.Н., Еловицова Т.М., Григорьев С.С., Дорохина К.Р. Дефицит витамина D у молодых людей как один из факторов, приводящих к заболеваниям различных систем организма. Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Материалы V Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной 75-летию Победы в Великой Отечественной войне, 90-летию УГМУ и 100-летию медицинского образования на Урале. Екатеринбург: УГМУ. 2020;3:1121. [A.A. Nogovitsina, E.P. Lashmanova, S.N. Sablina, T.M. Elovikova, S.S. Grigorjev, K.R. Dorokhina. Vitamin D deficiency in young adults as one of the factors leading to disorders of various body systems. Actual issues of modern medical science and healthcare. Materials of V International Applied Science Conference of young scientists and students devoted to the 75th anniversary of Victory in the Great Patriotic War, 90th anniversary of Ural State Medical University and 100th anniversary of medical education in the Urals. Ekaterinburg, USMU. 2020;3:1121. (In Russ.).]
13. Островская Л.Ю., Захарова Н.Б., Будылева А.П., Булкина Н.В. Значение локального действия витамина D на иммунную систему пародонта (обзор). Стоматология. 2019;1:41-47. [L.Y. Ostrovskaya, N.B. Zakharova, A.P. Budyleva, N.V. Bulkina. Significance of local effects of vitamin D on periodontium immune system (review). Dentistry. 2019;1:41-47. (In Russ.).]
14. Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В. Современный взгляд на этиологию, патогенез, диагностику, профилактику и лечение дефицита витамина D у женщин в постменопаузе (обзор литературы). Гинекология. 2016;1:19-23. [T.Y. Pestrikova, T.V. Yachinskaya. Modern view on etiology, pathogenesis, prophylaxis and treatment of vitamin D deficiency for postmenopausal women (literature review). Gynecology. 2016;1:19-23. (In Russ.).]
15. Пигарова Е.А., Плещева А.В., Дзеранова Л.К. Влияние витамина D на иммунную систему. Иммунология. 2015;1:62-68. [E.A. Pigarova, A.V. Plesheva, L.K. Dzeranova. Vitamin D impacts on the immune system. Immunology. 2015;1:62-68. (In Russ.).]
16. Приходкин А.С., Карасева В.В., Еловицова Т.М. Оценка качества жизни онкологических челюстно-лицевых больных на этапе ортопедической реабилитации. Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Материалы V Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной 75-летию Победы в Великой Отечественной войне, 90-летию УГМУ и 100-летию медицинского образования на Урале. 2020:2862-20890. [A.S. Prikhodkin, V.V. Karaseva, T.M. Elovikova. Actual issues of modern medical science and healthcare. Materials of V International Applied Science Conference of young scientists and students devoted to the 75th anniversary of Victory in the Great Patriotic War, 90th anniversary of Ural State Medical University and 100th anniversary of medical education in the Urals. 2020:2862-20890. (In Russ.).]
17. Семенова Н.В. Окислительный стресс и менопауза (обзор литературы). Бюллетень ВНИИО РАМН. 2014;2:120-125. [N.V. Semenova. Oxidative stress and menopause (literature review). Bulletin VNSSTSO RAMS. 2014;2:120-125. (In Russ.).]
18. Снопов С.А. Механизм действия витамина D на иммунную систему. Медицинская иммунология. 2014;6:499-530. [S.A. Snopov. Vitamin D mechanisms on immune system. Medical Immunology. 2014;6:499-530. (In Russ.).] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22673580>
19. Солянова Н.А., Сенчукова О.В., Курило И.Н. Последствия дефицита витамина D у людей старших возрастов. Современные проблемы науки и образования. 2015;4:12-17. [N.A. Solyanova, O.V. Senchukova, I.N. Kurilo. Consequences of vitamin D deficiency for older adults. Modern Problems of Science and Education. 2015;4:12-17. (In Russ.).]
20. Фролова Д.Е., Громова О.А., Торшин И.Ю., Лапочкина И.В. Влияние метаболитов витамина D на развитие рака молочной железы. Исследования и практика в медицине. 2018;5:51-58. [D.E. Frolova, O.A. Gromova, I.Y. Torshin, I.V. Lapochkina. Impacts of vitamin D metabolites on breast cancer development. Medical Research and Practice. 2018;5:51-58. (In Russ.).]
21. Цепов Л.М., Цепов Е.Л., Цепов А.Л. Сочетанная патология: воспалительные заболевания пародонта, остеопороз, дефицит витамина D (обзор литературы). Пародонтология. 2016;4:5-9. [L.M. Tsepov, E.L. Tsepov, A.L. Tsepov. Combined pathology: periodontium inflammations, osteoporosis, vitamin D deficiency (literature review). Periodontology. 2016;4:5-9. (In Russ.).]
22. Шупина М.И., Нечаева Г.И., Логинова Е.Н., Шупин Д.В. Альфацидол в лечении остеопороза: влияние на прочность костной ткани, риск падений и переломов. Лечащий врач. 2016;4:31-34. [M.I. Shupina, G.I. Nechaeva, E.N. Loginova, D.V. Shupin. Alfacidol for osteoporosis treatment: effects on bone tissue strength, risks of falls and fractures. Clinician. 2016;4:31-34. (In Russ.).]

24. Aguiar M., Andronis L., Pallan M., Högl W., Frew E. The economic case for prevention of population vitamin D deficiency: A modelling study using data from England and Wales // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2019;74:825-833. doi: 10.1038/s41430-019-0486-x.
25. Anand A., Singh S., Sonkar A.A., Husain N., Singh K.R., Singh S., Kushwaha J.K. Expression of Vitamin D receptor and Vitamin D status in patients with oral neoplasms and effect of Vitamin D supplementation on quality of life in advanced cancer treatment // *Wspolczesna Onkol.* – 2017;21:145-151. doi: 10.5114/wo.2017.68623.
26. Alshoubi E.N., Kaye E.K., Cabral H.J., Leone C.W., Garcia R.I. Vitamin D and periodontal health in older men // *J. Dent. Res.* – 2013;92:689-693. doi: 10.1177/0022034513495239.
27. Alonso M.A., Mantecon L., Santos F. Vitamin D deficiency in children: A challenging diagnosis! // *Pediatr. Res.* – 2019;85:596-601. doi: 10.1038/s41390-019-0289-8.
28. Antonoglou G.N., Knuutila M., Niemelä O., Raunio T., Karttunen R., Vainio O., Hedberg P., Ylöstalo P., Tervonen T. Low serum level of 1,25(OH)₂D is associated with chronic periodontitis // *J. Periodontol. Res.* – 2015;50:274-280. doi: 10.1111/jre.12207.
29. Bashutski J.D., Eber R.M., Kinney J.S., Benavides E., Maitra S., Braun T.M., Giannobile W.V., McCauley L.K. The impact of vitamin D status on periodontal surgery outcomes // *J. Dent. Res.* – 2011;90:1007-1012. doi: 10.1177/0022034511407771.
30. Wan Q.S., Li L., Yang S.K., Liu Z.L., Song N. Role of Vitamin D receptor gene polymorphisms on the susceptibility to periodontitis: A meta-analysis of a controversial issue // *Genet. Test. Mol. Biomark.* – 2019;23:618-633. doi: 10.1089/gtmb.2019.0021.
31. Bedogni A., Bettini G., Bedogni G., Basso D., Gatti D., Valisena S., Brunello A., Sorio M., Bero T., Giannini S., et al. Is vitamin D deficiency a risk factor for osteonecrosis of the jaw in patients with cancer? A matched case-control study // *J. Cranio-Maxillofac. Surg.* – 2019;47:1203-1208. doi: 10.1016/j.jcms.2019.03.007.
32. Bi C.S., Wang J., Qu H.L., Li X., Tian B.M., Ge S., Chen F.M. Calcitriol suppresses lipopolysaccharide-induced alveolar bone damage in rats by regulating T helper cell subset polarization // *J. Periodontol. Res.* – 2019;54:612-623. doi: 10.1111/jre.12661.
33. Almoammar K. Vitamin D and orthodontics: a systematic review // *Clin. Cosmet. Investig.* – 2018;10:165-170. doi: 10.2147/CCIDE.S157840.
34. Botelho J., Machado V., Proença L., Alves R., Cavacas M.A., Amaro L., Mendes J.J. Study of Periodontal Health in Almada-Seixal (SOPHIAS): A cross-sectional study in the Lisbon Metropolitan Area // *Sci. Rep.* – 2019;9:65-71. doi: 10.1038/s41598-019-52116-6.
35. Buset S.L., Walter C., Friedmann A., Weiger R., Borgnakke W.S., Zitzmann N.U. Are periodontal diseases really silent? A systematic review of their effect on quality of life // *J. Clin. Periodontol.* – 2016;43:333-344. doi: 10.1111/jcpe.12517.
36. Botelho J., Machado V., Mascarenhas P., Rua J., Alves R., Cavacas M.A., Delgado A., João Mendes J. Stress, salivary cortisol and periodontitis: A systematic review and meta-analysis of observational studies // *Arch. Oral Biol.* – 2018;96:58-65. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.08.016.
37. Chapple L.L.C., Bouchard P., Cagetti M.G., Campus G., Carra M.C., Cocco F., Nibali L., Hujoel P., Laine M.L., Lingstrom P., et al. Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: Consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases // *J. Clin. Periodontol.* – 2017;44:39-51. doi: 10.1111/jcpe.12685.
38. Chen Z., Yang G., Lu S., Chen D., Fan S., Xu J., Wu B., He J. Design and antimicrobial activities of LL-37 derivatives inhibiting the formation of *Streptococcus mutans* biofilm // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2019;93:1175-1185. doi: 10.1111/cbdd.13419.
39. Fathi N., Ahmadian E., Shahi S., Roshangar L., Khan H., Kouhsoltani M., Maleki Dizaj S., Sharifi S. Role of vitamin D and vitamin D receptor (VDR) in oral cancer // *Biomed. Pharmacother.* – 2019;109:391-401. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.102.
40. Gao W., Tang H., Wang D., Zhou X., Song Y., Wang Z. Effect of short-term vitamin D supplementation after nonsurgical periodontal treatment: A randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial // *J. Periodontol. Res.* – 2019;45:1-9. doi: 10.1111/jre.12719.
41. Garcia M.N., Hildebolt C.F., Miley D.D., Dixon D.A., Couture R.A., Anderson Spearie C.L., Langenwalter E.M., Shannon W.D., Deych E., Mueller C., et al. One-year effects of Vitamin D and calcium supplementation on chronic periodontitis // *J. Periodontol.* – 2011;82:25-32. doi: 10.1902/jop.2010.100207.
42. Grant W.B., Boucher B.J. Are Hill's criteria for causality satisfied for vitamin D and periodontal disease? // *Dermatoendocrinology.* – 2010;2:30-36. doi: 10.4161/derm.2.1.12488.
43. Fathi N., Ahmadian E., Shahi S., Roshangar L., Khan H., Kouhsoltani M., Maleki Dizaj S., Sharifi S. Role of vitamin D and vitamin D receptor (VDR) in oral cancer // *Biomed. Pharmacother.* – 2019;109:391-401. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.102.
44. Fominykh O., Khromtsova K., Dorokhina A. Problem of deficiency of vitamin D at adults and their children. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, Paris, April 4-7. 2019:201944.
45. Goeke J.E., Kist S., Schubert S., Hickel R., Huth K.C., Kollmuss M. Sensitivity of caries pathogens to antimicrobial peptides related to caries risk // *Clin. Oral Investig.* – 2018;22:2519-2525. doi: 10.1007/s00784-018-2348-7. 44
46. Jagelavičienė E., Vaitkevičienė Š., Šilingaitė D., Šinkūnaitė E., Daugėlaitė G. The relationship between vitamin D and periodontal pathology // *Medicina.* – 2018;54:45-54. doi: 10.3390/medicina54030045.
47. Heim N., Warwas F.B., Wilms C.T., Reich R.H., Martini M. Vitamin D (25-OHD) deficiency may increase the prevalence of medication-related osteonecrosis of the jaw // *J. Cranio-Maxillofac. Surg.* – 2017;45:2068-2074. doi: 10.1016/j.jcms.2017.09.015.
48. Han J., Cheng C., Zhu Z., Lin M., Zhang D.X., Wang Z.M., Wang S. Vitamin D reduces the serum levels of inflammatory cytokines in rat models of periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease // *J. Oral Sci.* – 2019;61:53-60. doi: 10.2334/josnusd.17-0357.
49. Hiremath V.P., Rao C.B., Naiak V., Prasad K.V. Anti-inflammatory effect of vitamin D on gingivitis: A dose response randomized controlled trial // *Indian J. Public Health.* – 2013;57:29-32. doi: 10.4103/0019-557X.111365.
50. Hong H., Hong A., Wang C., Huang E., Chiang C. Calcitriol exerts a mineralization-inductive effect comparable to that of vitamin C in cultured human periodontium cells // *Am. J. Transl. Res.* – 2019;11:2304-2316.
51. Hussain S.B., Botelho J., Machado V., Zehra S.A., Mendes J.J., Ciurtin C., Orlandi M., Aiuto F.D. Is there a bidirectional association between rheumatoid arthritis and periodontitis? A systematic review and meta-analysis // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2020;23:345-352. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.01.009.
52. Kawakami M., Takano-Yamamoto T. Local injection of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ enhanced bone formation for tooth stabilization after experimental tooth movement in rats // *J. Bone Miner. Metab.* – 2014;22:541-546. doi: 10.1007/s00774-004-0521-3.
53. van Driel M., van Leeuwen J.P.T.M. Vitamin D endocrinology of bone mineralization // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2017;453:46-51. doi: 10.1016/j.mce.2017.06.008.
54. Lanhman-New S.A., Wilson L.R. Vitamin D—Has the new dawn for dietary recommendations arrived? // *Nutr. Bull.* – 2016;41:2-5. doi: 10.1111/nu.12185.
55. Machado V., Botelho J., Amaral A., Proença L., Alves R., Rua J., Cavacas M.A., Delgado A.S., Mendes J.J. Prevalence and extent of chronic periodontitis and its risk factors in a Portuguese subpopulation: A retrospective cross-sectional study and analysis of clinical attachment loss // *Peer J.* – 2018;6:52-58. doi: 10.7717/peerj.5258.
56. Li H., Li W., Wang Q. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ suppresses lipopolysaccharide-induced interleukin-6 production through aryl hydrocarbon receptor/nuclear factor-κB signaling in oral epithelial cells // *BMC oral health.* – 2019;19:1-9. doi: 10.1186/s12903-019-0935-x.
57. Li H., Zhong X., Li W., Wang Q. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin on experimental periodontitis and nf-κb/nlrp3 inflammasome pathway in a mouse model // *J. Appl. Oral Sci.* – 2019;27:1-10. doi: 10.1590/1678-7757-2018-0713.
58. Liu K., Meng H., Hou J. Activity of 25-hydroxylase in human gingival fibroblasts and periodontal ligament cells // *PLoS ONE.* – 2012;7:52-59. doi: 10.1371/journal.pone.0052053.
59. McMahon L., Schwartz K., Yilmaz O., Brown E., Ryan L.K., Diamond G. Vitamin D-mediated induction of innate immunity in gingival epithelial cells // *Infect. Immun.* – 2011;79:2250-2256. doi: 10.1128/IAI.00099-11.
60. Mogire R.M., Mutua A., Kimita W., Kamau A., Bejon P., Pettifor J.M., Adeyemo A., Williams T.N., Atkinson S.H. Prevalence of vitamin D deficiency in Africa: A systematic review and meta-analysis // *Lancet Glob. Health.* – 2020;8:134-142. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30457-7.
61. Muñoz Aguilera E., Suvan J., Buti J., Czesnikiewicz-Guzik M., Barbosa Ribeiro A., Orlandi M., Guzik T.J., Hingorani A.D., Nart J., D' Aiuto F., et al. Periodontitis is associated with hypertension: A systematic review and meta-analysis // *Cardiovasc. Res.* – 2020;116:28-39. doi: 10.1093/cvr/cvz201.
62. Najeeb S., Zafar M.S., Khurshid Z., Zohaib S., Almas K. The role of nutrition in periodontal health: An update // *Nutrients.* – 2016;8:530-539. doi: 10.3390/nu8090530.
63. Oh C., Kim H.J., Kim H.M. Vitamin D maintains E-cadherin intercellular junctions by downregulating MMP-9 production in human gingival keratinocytes treated by TNF-α // *J. Periodontol. Implant. Sci.* – 2019;49:270-286. doi: 10.5051/jpis.2019.49.270.
64. Papageorgiou S.N., Hagner M., Nogueira A.V.B., Franke A., Jäger A., Deschner J. Inflammatory bowel disease and oral health: Systematic review and a meta-analysis // *J. Clin. Periodontol.* – 2017;44:382-393. doi: 10.1111/jcpe.12698.
65. Patil V., Mali R., Moghe A. Evaluation and comparison of Vitamin D receptors in periodontal ligament tissue of Vitamin D-deficient chronic periodontitis patients before and after supplementation of Vitamin D₃ // *J. Indian Soc. Periodontol.* – 2019;23:100-105. doi: 10.4103/jisp.jisp_173_18.
66. Peres M.A., Macpherson L.M.D., Weyant R.J., Daly B., Venturelli R., Mathur M.R., Listl S., Celeste R.K., Guarnizo-Herreño C.C., Kearns C., et al. Oral diseases: A global public health challenge // *Lancet.* – 2019;394:249-260. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31146-8.
67. Stein S.H., Livada R., Tipton D.A. Re-evaluating the role of vitamin D in the periodontium // *J. Periodontol. Res.* – 2014;49:545-553. doi: 10.1111/jre.12149.
68. Schwalfenberg G.K. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2011;55:96-108. doi: 10.1002/mnfr.201000174.
69. Stein S.H., Tipton D.A. Vitamin D and its impact on oral health—An update // *J. Tenn. Dent. Assoc.* – 2011;91:30-33.

69. Tang X., Pan Y., Zhao Y. Vitamin D inhibits the expression of interleukin-8 in human periodontal ligament cells stimulated with *Porphyromonas gingivalis* // Arch. Oral Biol. – 2013;58:397-407. doi: 10.1016/j.archoralbio.2012.09.010.
70. Teles F.R., Teles R.P., Martin L., Socransky S.S., Haffajee A.D. Relationships among interleukin-6, tumor necrosis factor- α , adipokines, vitamin D, and chronic periodontitis // J. Periodontol. – 2012;83:1183-1191. doi: 10.1902/jop.2011.110346.
71. Tonetti M.S., Jepsen S., Jin L., Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action // J. Clin. Periodontol. – 2017;44:456-462. doi: 10.1111/jcpe.12732.
72. Turck D., Bresson J.L., Burlingame B., Dean T., Fairweather-Tait S., Heinonen M., Hirsch-Ernst K.I., Mangelsdorf I., McArdle H.J., Naska A., et al. Update of the tolerable upper intake level for vitamin D for infants // EFSA J. – 2018;16:110-118.
73. Uwitonze A.M., Murererehe J., Ineza M.C., Harelimana E.I., Nsabimana U., Uwambaye P., Gatarayiha A., Haq A., Razzaque M.S. Effects of vitamin D status on oral health // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2018;175:190-194. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.020.
74. Wang Q., Zhou X., Zhang P., Zhao P., Nie L., Ji N., Ding Y., Wang Q. 25-Hydroxyvitamin D3 positively regulates periodontal inflammaging via SOCS3/STAT signaling in diabetic mice // Steroids. – 2019;156:108-120. doi: 10.1016/j.steroids.2019.108570.
75. Watt R.G., Daly B., Allison P., Macpherson L.M.D., Venturelli R., Listl S., Weyant R.J., Mathur M.R., Guarnizo-Herreño C.C., Celeste R.K., et al. Ending the neglect of global oral health: Time for radical action // Lancet. – 2019;394:261-272. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31133-X.