

С.Ю. Иванов^{1,2}, С.Ю. Калинин¹,
Н.А. Гусейнов¹, А.А. Мураев¹, А.Т. Сафи¹,
К.А. Поляков², А.С. Смыкалова³

¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,
Москва, Российская Федерация

Влияние витамина D на регенерацию костной ткани при реконструктивных операциях в полости рта и остеоинтеграцию дентальных имплантатов (обзор литературы)

Обоснование. В силу распространенности гиповитаминоза D, а также частоты проведения реконструктивных операций с последующей дентальной имплантацией в полости рта, встает вопрос о влиянии Витамина D на репаративную регенерацию костной ткани и остеоинтеграцию дентальных имплантатов. **Цель** — на основе данных литературы провести оценку влияния витамина D на репаративную регенерацию костной ткани, в частности, после реконструктивных операций в полости рта и дентальной имплантации.

Методы. Поиск, систематизация и анализ научных данных о применении и влиянии препаратов витамина D на репаративную регенерацию костной ткани челюстей. **Выводы.** Основной механизм положительного влияния витамина D на репаративную регенерацию костной ткани челюстей и остеоинтеграцию дентальных имплантатов проявляется за счет участия витамина D в физиологических процессах костной ткани, а именно поддержании кальций-фосфорного обмена через абсорбцию в кишечнике и генной экспрессии ФНО- α , RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) и, следовательно, дифференцировку предшественников остеокластов в остеокласты через стимуляцию VDR-рецепторов (Vitamin D Receptor) для дальнейшего остеогенеза. Также, по данным литературы, белок FGF23 (Fibroblast Growth Factor) является маркером дифференцировки остеобластов в остециты, также известно, что существует генетическая связь между FGF23 и 1,25(OH)2D3. FGF23 является основным регулятором фосфатного обмена в кости, а также метаболизма витамина D и его метаболитов. Кроме того, отмечено опосредованное противовоспалительное действие за счет ингибирования секреции провоспалительных цитокинов. Учитывая указанные выше данные, актуальными являются определение сывороточной концентрации 25(OH)D и разработка схем предоперационной коррекции уровня витамина D у пациентов, которым предстоит реконструктивные операции в полости рта и дентальная имплантация. Перспективным диагностическим методом определения уровня витамина D в организме выступает масс-спектрометрия, которая позволяет определять реальные показатели витамина D без примеси других стероидных гормонов. Внедрение ее в клиническую практику позволит осуществлять мониторинг уровня витамина D у пациентов, проходящих реконструктивно-восстановительное лечение.

Ключевые слова: витамин D, дентальная имплантация, костная регенерация, остеоинтеграция, воспаление

Для цитирования: Иванов С.Ю., Калинин С.Ю., Гусейнов Н.А., Мураев А.А., Сафи А.Т., Поляков К.А., Смыкалова А.С. Влияние витамина D на регенерацию костной ткани при реконструктивных операциях в полости рта и остеоинтеграцию дентальных имплантатов (обзор литературы). *Вестник РАМН*. 2020;75(5):552–560. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1376>

Введение

На сегодняшний день актуально более глубокое изучение взаимосвязи уровня витамина D в организме человека с репаративной регенерацией костной ткани, физиологией зубов, а также иммунно-воспалительной составляющей по различным клеточно-генетическим путям [1–4].

Восстановление зубных рядов с использованием дентальных имплантатов в качестве опор ортопедических конструкций повышает качество жизни пациентов [5–7]. С каждым годом данный метод лечения охватывает все больший контингент пациентов: людей пожилого возраста, лиц с сопутствующей компенсированной патологией, что свидетельствует о безопасности метода и уменьшении послеоперационных рисков и осложнений [8, 9]. Вместе с тем увеличивается количество пациентов, которым проводится предварительная и одномоментная с имплантацией костная пластика, удаление зубов с непосредственной имплантацией, пародонтологические операции. Важнейшим физиологическим процессом, обеспечивающим успех

костно-пластических операций в полости рта, заживление лунок зубов и остеоинтеграцию имплантатов, является репаративная регенерация костной ткани [10–14].

Костная ткань — одна из немногих тканей организма, способная к реституции, т.е. полной регенерации с восстановлением исходного строения [15]. Репаративная регенерация костной ткани — это последовательный процесс, этапы которого генетически детерминированы. Существуют два пути репаративного остеогенеза — первичный и энхондральный. Первичный остеогенез протекает только при адекватном кровоснабжении зоны регенерации [16]. Регенерация костной ткани челюстей, особенно нижней челюсти, проходит по пути первичного остеогенеза. Однако внешние (инфицирование раны) и внутренние факторы (нарушение микроциркуляции и обмена веществ) могут отрицательно влиять на этот процесс, и можно наблюдать комбинированные пути остеогенеза: первичный и энхондральный, а в самом неблагоприятном случае — дисгенерацию, т.е. неполное восстановление кости. Гормонально-метаболические на-

рушения — известная причина как возникновения остеопороза, так и неполноценной регенерации кости [17, 18].

В то же время современные хирургические и медикаментозные подходы позволяют обеспечить оптимальные условия для генетически детерминированных процессов репаративной регенерации за счет усиления метаболической активности и создания условий для роста и ремоделирования кости. Клинически это выражается в снижении послеоперационных осложнений и заживлении костного дефекта в кратчайшие сроки. Такое воздействие относится к эпигенетическому уровню, на котором можно как улучшить, так и ухудшить репаративные процессы. В роли эпигенетических факторов, улучшающих репарацию, выступают остеоиндуктивные препараты гормонального и негормонального типа: паратормон, анаболические гормоны, витамины А, Е, D, метилурацил, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) и др. Лучшие положительные результаты были получены при применении в послеоперационном периоде ПТГ и витамина D [15, 19–21].

Витамин D и костная ткань

Витамин D — стероидный гормон, который является одним из древних и важных факторов, обеспечивающих работу многих систем организма человека: сердечно-сосудистой, мочеполовой, опорно-двигательной, иммунной и др. Несмотря на крайнюю важность выявления дефицита витамина D, особенно при таких заболеваниях, как мочекаменная болезнь, ожирение, сахарный диабет,

остеопороз и т.д. [22–26], до сих пор отсутствует единое мнение в отношении нормативных показателей. Так, в России, согласно рекомендациям НМИЦ эндокринологии, нижней границей нормы считают 30 нг/мл, в то время как большинство экспертов определяют нижнюю границу как 40–60 нг/мл. Этому мнению придерживаются и эксперты канадского общества по изучению витамина D «The Vitamin D Society» (<http://www.vitamindsociety.org/benefits.php>), а некоторые считают оптимальной нижней границу более 65 нг/мл. В [26] выявлена распространенность недостатка витамина D у стоматологических пациентов хирургического профиля: из 46 пациентов у 38 (82,6%) прослеживалась недостаточность витамина D, а у 7 пациентов (15,2%) — дефицит [26]. По данным С.Ю. Калининко и соавт. [27], было выявлено, что уровень витамина D у всех первичных пациентов клиники был низкий и составлял в среднем 22,38 нг/мл у лиц моложе 49 лет и 26,31 — у лиц старше 50 лет (рис. 1) [27]. Дефицит витамина D хорошо известен эндокринологам, но недооценивается другими специалистами, прежде всего стоматологами при проведении реконструктивных операций, что может негативно сказываться на результатах оперативного вмешательства.

Значимость в науке витамин D приобрел в начале XX в. благодаря работам Е. Mellanby, А. Windaus и др., которые были удостоены Нобелевской премии по химии [28]. Открытие витамина D в первую очередь связано с лечением у детей рахита [29]. Витамин D участвует в физиологических процессах костной ткани, а именно поддержания кальций-фосфорного обмена через абсорбцию в кишечнике [1] и генной экспрессии ФНО- α , RANKL

S.Yu. Ivanov^{1, 2}, S.Yu. Kalinchenko¹, N.A. Guseynov¹, A.A. Muraev¹,
A.T. Safi¹, K.A. Polyakov¹, A.S. Smikalova³

¹ Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ Moscow State University of Medicine and Dentistry Named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

Vitamin D Effects on Guided Bone Regeneration and Osseointegration of Dental Implants (Literature Review)

Background. Due to the prevalence of Vitamin D deficiency as well as the frequency of reconstructive surgical interventions followed by dental implantation, the issue arises concerning the effect of Vitamin D on reparative regeneration of bone and osseointegration of dental implants. **The purpose** — using literature data we are conducting an impact assessment of vitamin D on reparative regeneration of bone tissue, in particular, after oral reconstruction surgeries and dental implantation. **Methods.** Retrieval, systematization and analysis of scientific data on application of vitamin D supplementation and its effect on reparative regeneration of jaw bone tissue. **The conclusions.** For the most part, the positive effect exerted on reparative regeneration of jaw bone tissue and osseointegration of dental implants is due to the role of vitamin D in physiological processes evolving in bone tissue, namely maintenance of calcium and phosphate exchange through intestinal absorption and TNF α , RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) and consequently differentiation of precursors to osteoclasts into osteoclasts through VDR stimulation (Vitamin D Receptor) — receptors for further osteogenesis. Also, according to literature data, FGF23 (Fibroblast Growth Factor) protein is a marker of osteoblasts differentiation into osteocytes, it is also known that FGF23 and 1,25(OH)2D3 are genetically related. FGF23 is the main regulator of both phosphate exchange in bones and metabolism of vitamin D and its metabolites. Besides, indirect anti-inflammatory effect has been observed thanks to inhibition of pro-inflammatory cytokine secretion. Taking into account the abovementioned data, of particular relevance is the definition of serum concentration 25(OH)D and development of schemes of vitamin D level pre-surgery correction in patients, who have to undergo oral reconstruction surgeries and dental implantation. Mass spectrometry is a promising diagnostic method for determining the level of vitamin D in a body, as it allows to identify the actual amount of vitamin D free from admixture of other steroid hormones. The introduction of this method into clinical practice will allow to monitor the level of vitamin D in patients, receiving reconstructive and rehabilitative treatment.

Keywords: vitamin D, dental implantation, bone regeneration, osseointegration, inflammatory

For citation: Ivanov SYu, Kalinchenko SYu, Guseynov NA, Muraev AA, Safi AT, Polyakov KA, Smikalova AS. Vitamin D Effects on Guided Bone Regeneration and Osseointegration of Dental Implants (Literature Review). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(5):552–560. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1376>

**Среднее изменение сывороточного уровня 25(ОН)D3
в зависимости от ежедневного
потребления витамина D (ЕД/день)**

**Рекомендованный уровень
25(ОН)D3: 40–60 нг/мл**

Что делать:

1. Анализ крови на 25(ОН)D3
2. Определение рекомендованной дозы витамина D
3. Контрольный анализ крови через 3–6 мес

Используются препараты витамина D3 (холекальциферола).

Перед приемом препарата витамина D3 необходимо проконсультироваться с лечащим врачом.



Ожидаемый уровень > (нг/мл)	20	30	40	50	60	70	
Текущий уровень > (нг/мл)	10	1000	2200	3600	5300	7400	10 100
	15	500	1700	3200	4900	7000	9700
	20		1200	2600	4300	6400	9100
	25		600	2000	3700	5800	8600
	30			1400	3100	5200	7900
	35			800	2500	4600	7300
	40				1700	3800	6500
	45				900	3000	5700
	50					2100	4800
	60						2700

Например, для повышения уровня 25(ОН)D3 с 20 до 40 нг/мл необходимо в среднем ежедневно дополнительно принимать 2600 ЕД витамина D.

Рис. 1. Расчет необходимой суточной дозы витамина D в зависимости от его уровня в сыворотке крови для взрослого человека массой тела 68 кг [27]

554

(Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand) и, следовательно, дифференцировку предшественников остеокластов в остеокласты через стимуляцию рецепторов VDR (Vitamin D Reseptor) для дальнейшего остеогенеза [2, 22]. Также по данным литературы [2, 3] белок FGF23 (Fibroblast Growth Factor) является маркером дифференцировки остеобластов в остециты, известно, что существует генетическая связь между FGF23 и 1,25(ОН)2D3 [4]. FGF23 является основным регулятором фосфатного обмена в кости, а также метаболизма витамина D и его метаболитов.

Несмотря на множество исследований в области влияния витамина D на физиологические процессы в костной ткани через его системное применение [30–36], остаются не до конца изученными вопросы локального влияния витамина D на репаративную регенерацию в послеоперационном периоде при реконструктивных операциях в полости рта и дентальной имплантации. Ориентируясь на данный вопрос, был проведен поиск отечественной и зарубежной научной литературы в различных базах данных.

Влияние витамина D на репаративную регенерацию при реконструктивных операциях

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании U. Schulze-Späte [21] была проведена экспериментальная работа, в которой проанализирована взаимосвязь между сывороточными значениями 25(ОН)D и процессом остеоинтеграции биоматериала в верхнечелюстном синусе. В эксперименте участвовали 20 пациентов с неотягощенным анамнезом, без вредных привычек, не принимавших лекарственные препараты на регулярной основе. 20 пациентов были разделены случайным образом на две равные группы, в которых первой назначили прием витамина D3 в дозировке 5000 МЕ и кальция в дозе 600 мг, а второй — только кальция в дозировке 600 мг со дня операции и до забора материала каждый день (6–8 мес). Анализ биопсионного материала проводился гистологическим методом. Выяснилось, что значительного влияния на результаты операции не наблюдалось, однако,

несмотря на то что витамин D назначался без учета чувствительности рецепторов витамина D и явно в недостаточной дозе, при гистологическом анализе наблюдалось большое количество остео-кластов вокруг частиц биоматериала у всех пациентов, принимавших витамин D3, что скорее всего связано с локальным действием витамина D3 и его активного метаболита (1α,25(ОН)2D3) на систему RANKL/OPG. Витамин D3 является одним из основных активаторов работы остеокластов, а значит, и процесса ремоделирования кости. Но, несмотря на результаты гистологического анализа, должных доказательств связи между сывороточными значениями витамина D3 и остеоинтеграции не обнаружено, именно поэтому все больше исследователей считают, что стоит направить силы на изучение локального воздействия активных форм витамина D3 [21].

Н.Н. Hong et al. [20] проанализировали влияние препаратов витамина D3 и кальция на остеоинтеграцию костнопластического материала «аллопласт», а также дентальных имплантатов как при местном, так и системном воздействиях. Экспериментальная работа проводилась на челюстях 10 собак, разделенных на две основные группы: с системным введением активной формы витамина D и без введения данного препарата. Также было подразделение на три подгруппы, в которых у 10 собак на челюстях были созданы 4 круглых дефекта слева и справа, в дальнейшем 4 костных дефекта на челюстях справа были заполнены «кальцитриол + аллопласт», 2 — «аллопласт» и остальные 2 остались без заполнения (контрольная группа). В последующих периодах были установлены дентальные имплантаты. Для анализа и сравнения результатов были учтены следующие критерии: вертикальная резорбция кости (ВРК), плотность кости (ПК), новообразование кости (НК), коэффициент стабильности дентальных имплантатов (КСДИ). Подопытные, принимавшие витамин кальцитриол без заполнения костного дефекта, показали значимые различия от подгрупп «кальцитриол + аллопласт» и «аллопласт». Подгруппа «кальцитриол + аллопласт» показала высокие значения НК, ПК, КСДИ и низкое значение ВРК по сравнению с под-

группой «аллопласт». Отсюда следует, что воздействие витамина D на остеоинтеграцию при реконструктивных операциях на альвеолярном гребне и дентальной имплантации может быть как местным, так и системным. Для более глубокого понимания влияния витамина D результаты данной работы требуют дальнейших исследований [20].

Влияние витамина D на остеоинтеграцию

F. Mangano et al. [36] провели ретроспективный анализ 885 клинических случаев, в которых пациентам устанавливались дентальные имплантаты и параллельно проводился скрининг сывороточной концентрации 25(OH) D. Пациенты без отягощенного анамнеза, аллергических реакций и непереносимости лекарственных препаратов, также отсутствовали в анамнезе ранние потери дентальных имплантатов. Цель анализа — выявление пациентов с ранним отторжением дентального имплантата и сопутствующими недостаточности, дефицита, а также нормальными значениями 25(OH)D. Из 1740 дентальных имплантатов — 35 (3,9%) с ранним отторжением. У 27 пациентов с выраженным дефицитом витамина D $25(\text{OH})\text{D} < 10$ нг/мл зарегистрировалось 3 (11,1%) ранних отторжения дентального имплантата, у 448 пациентов с недостаточностью витамина D $10 > 25(\text{OH})\text{D} < 30$ неосновной нг/мл — 20 (4,5%) ранних отторжений дентального имплантата, у 410 пациентов со значениями витамина D $25(\text{OH})\text{D} > 30$ нг/мл — 12 (2,9%) ранних отторжений, дентального имплантата. Если обратить внимание на процентный прирост ранних отторжений становится ясно, что вероятность потери дентального имплантата увеличивается при снижении концентрации 25(OH)D в крови пациента. Данные результаты показывают, что витамин D является неосновной составляющей остеоинтеграции и его недостаточность или дефицит как единственный отягощающий фактор не может повлиять на данный процесс [36].

T. Fretwurst et al. [37] провели экспериментальное исследование, которое было нацелено на изучение связи ранней потери дентального имплантата с дефицитом витамина D в сыворотке крови. В исследовании участвовали два пациента мужского пола 48 и 51 лет. Оба пациента не имели серьезных сопутствующих патологий, аллергоанамнез не был отягощен, лекарственных препаратов на регулярной основе не принимали, вредные привычки отрицали, а также после оперативных вмешательств была проведена адекватная антибактериальная и противовоспалительная терапии. При анализе крови патологических сдвигов значений не было определено. У обоих пациентов был обнаружен дефицит витамина D: пациент 48 лет — 11 ммоль/л, пациент 51 года — 20 ммоль/л. Обоим пациентам установили два дентальных имплантата в области 3.6 и 3.7. Первому пациенту предварительно провели реконструктивную операцию по увеличению объема костной ткани. В послеоперационном периоде у обоих пациентов произошла дезинтеграция и потеря дентальных имплантатов. Через 6 мес после удаления и назначения витамина D была проведена повторная дентальная имплантация в тех же областях. В последующем пациенты не предъявляли жалоб, на контрольных рентгенологических снимках признаков периимплантита не наблюдалось. Данная экспериментальная работа показывает необходимость выявления и лечения дефицита витамина D у стоматологических пациентов при проведении дентальной имплантации [37].

Локальное применение витамина D

Локальное воздействие витамина D активно обсуждается в научной литературе по стоматологии. Длительное лечение, непредсказуемый результат, а также резорбция корней зубов — основные недостатки ортодонтического лечения [38]. В работе M.D. Iosub Ciug et al. [39] применили локально 1,25(OH)2D3 у стоматологических пациентов при ортодонтическом лечении. Выяснилось, что при локальном применении 1,25(OH)2D3 происходит ускорение ортодонтического движения зубов. Также на конусно-лучевой компьютерной томографии показано, что резорбции корней после ортодонтического лечения и локального применения 1,25(OH)2D3 не наблюдалось [39].

Покрытие поверхности дентальных имплантатов различными элементами и тем самым улучшение остеоинтеграции — актуальное направление на сегодняшний день [40, 41]. Покрытие поверхности дентальных имплантатов альфа-токоферолом и 7-дегидрохолестеролом с последующей УФ-активацией продемонстрировано в работе M. Satué et al. [40]. Авторы оценили антиоксидантное действие витамина E и дифференцированный эффект витамина D, а также выявили порог токсичности витамина D по отношению к костной ткани. Поверхность имплантатов была покрыта 7-дегидрохолестеролом в малых и высоких дозах с последующим инкубированием и активацией активных форм витамина D. В дальнейшем исходные дентальные имплантаты были введены кроликам. Основные диагностические критерии изучались в раневой жидкости (ЩФ, лактатдегидрогеназа (ЛДГ)), кости вокруг имплантатов (ПЦР-исследование матричных РНК-маркеров костной ткани), а также брался во внимание торк установленных дентальных имплантатов (исследование торка во время удаления имплантатов). В результате выяснилось, что торка дентальных имплантатов между группой контроля (титан) и двумя группами сравнения (высокий и низкий витамин D) не выявилось. Однако наблюдались различия в токсичности у группы с высокими значениями витамина D на поверхности имплантата, что может неблагоприятно сказаться на остеоинтеграции. В раневой жидкости наблюдалась корреляция между группой с высоким содержанием витамина D на поверхности и значениями ЛДГ, что говорит о высоких темпах гликолиза. В группе с низким содержанием витамина D на поверхности дентальных имплантатов наблюдалась значительная концентрация щелочной фосфатазы в раневой жидкости, что говорит об остеорегенеративной дозировке и стабильном прохождении репаративной регенерации вокруг дентального имплантата. ПЦР в реальном времени оценивала генные маркеры костной резорбции (Trap, CalcR, H+ ATPase, Rankl), костеобразования (Coll-1, Vmp-2, Runx2, Oc), воспаления (Tnf- α , Il-6 and Il-10), а также маркеры метаболизма витамина D (Cyp27a1, VDR). Анализируя результаты ПЦР, авторы пришли к выводу, что покрытие поверхности дентальных имплантатов витаминами D и E с низкими дозировками приводит к снижению воспалительного компонента, а также увеличению костно-дифференцировочного потенциала по сравнению с контрольной группой и группой с высоким содержанием витамина D на поверхности дентальных имплантатов [40].

Ортодонтическое перемещение зубов сопровождается длительным лечением в зависимости от объема работы, также более длительным реабилитационным периодом после него. Чаще всего этот фактор и является основным

при отказе пациента от такого метода лечения. Так, в работе А.И. Linjawi et al. [41] отражены представления пациентов о длительности ортодонтического лечения, а также их готовность применить различные методы по сокращению его длительности. В силу этого проводятся поиски различных методов сокращения длительности ортодонтического перемещения зубов в клинической практике [41]. Еще в 1988 г. М.К. Collins et al. в экспериментальной работе на кошках показал эффективность локальной инъекции 1,25-дигидрохолекальциферола в пародонтальную связку. В результате было выяснено, что у группы кошек с инъекцией зубы сдвинулись на 60% дальше, чем у контрольной группы, в одинаковый промежуток времени [42]. Данная работа сподвигла исследователей на дальнейшее изучение данной методики.

В отечественной литературе описана экспериментальная работа Д.А. Селезнева [43], в которой был проведен сравнительный анализ ортодонтического лечения на фоне локального применения альфакальцидола и без него. Было выяснено, что лечение на фоне локального применения альфакальцидола длилось $5,7 \pm 0,8$ мес, а в контрольной группе — $6,9 \pm 0,9$ мес. Стоит отметить, что ортодонтическое перемещение в группе сравнения ($1,2 \pm 0,3$ мм) превосходит его в контрольной группе ($0,7 \pm 0,2$ мм) [43].

Работа витамина D при ортодонтическом перемещении зубов заключается во взаимодействии с комплексом остеобласт–остеокласт, а конкретнее — с дифференцировкой предшественников костных клеток на поверхности альвеолярной кости. В фундаментальной работе S. Kale [44] проведен сравнительный анализ применения простогландина E2 и витамина D при ортодонтическом перемещении зубов, также были показаны работа комплекса остеобласт–остеокласт и образование сосудистой составляющей в области пародонтальной связки у перемещаемых зубов. В результате выяснилось, что применение как простогландина E2, так и 1,25-дигидрохолекальциферола ускоряет перемещение зубов, однако в группе 1,25-дигидрохолекальциферола превалировала стабилизация работы комплекса остеобласт–остеокластной перестройки, нежели в группе с простогландином E2 [44].

Отсюда следует, что ортодонтическое лечение на фоне локального применения активной формы витамина D является актуальной тематикой для дальнейших исследований и применения в практике врача стоматолога.

Витамин D при общесоматической патологии

Остеопороз — отягощающий фактор и относительное противопоказание к дентальной имплантации и реконструктивным операциям на альвеолярном гребне [17, 18]. М.Д. Wagner et al. [46] провели ретроспективное, перекрестное выборочное исследование в котором проанализировали убыль костной ткани вокруг шейки имплантатов у пациентов с сопутствующим остеопорозом. В исследуемую и контрольную группы входили 48 здоровых женщин и женщин с постменопаузальным синдромом. Данным пациентам было установлено 204 имплантата. Критерием анализа являлась убыль пришеечной кости у дентальных имплантатов с медиальной и дистальной сторон. Отмечено положительное влияние витамина D на плотность костной ткани вокруг пришеечной части имплантата у пациентов с остеопорозом и на фоне менопаузы [42]. В обзоре E. Jagelavičienė et al. [47] был проведен анализ ли-

тературы на тему влияния витамина D на пародонтальную патологию. Из накопленных данных был сделан вывод, что пародонтальная патология связана с витамином D в большей степени опосредованно через его дефицит и остеопороз костей челюстей [43].

Сахарный диабет (СД) 2 типа является относительным противопоказанием при дентальной имплантации. Один из ключевых моментов при СД 2 типа — нарушение метаболизма в костной ткани вследствие окислительного стресса [44]. Группой ученых во главе с Y. Xiong [49] было исследовано влияние $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ на площадь остеоинтеграции в комплексе кость–имплантат. Исследование проводилось на мышах с СД 2 типа. Ключевым фактором эксперимента являлось ингибирование белка FOX-01 в остеобластах мышей. FOX-01-белок выступает индуктором радикального окисления, превалирующим при СД 2 типа. При применении препаратов витамина D наблюдалось увеличение площади в комплексе кость–имплантат и костной массы вокруг установленных дентальных имплантатов [45].

Щелочная фосфатаза — один из регуляторов костного метаболизма, являющийся маркером костного ремоделирования в крови при реконструктивных операциях в полости рта и дентальной имплантации [22, 46]. Репаративная регенерация костной ткани подразумевает дифференцировку незрелых клеточных элементов, инициатором которой являются остеокласты. В работе G. Mucuk et al. [51] были показаны дифференцировочный потенциал $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ относительно стволовых клеток одонтобластов пульпы зуба, а также усиление работы щелочной фосфатазы. Стоит отметить, что воздействие $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ было дозированным, т.е. наибольший дифференцировочный потенциал 1,25(OH)2D3 наблюдался при 0,1 мкМ (в сравнении 0,001; 0,01) [47]. Дифференцировочный потенциал $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ также продемонстрирован в работе F.N. Yuan et al. [52], в которой была выявлена корреляция между дефицитом витамина D и пролиферативным потенциалом кератиноцитов, что в очередной раз доказывает важность VDR-рецепторов в регуляции репаративной регенерации [48].

Влияние витамина D на воспаление и иммунный ответ

Интерлейкины участвуют при воспалительных процессах костной ткани и слизистой оболочки вокруг дентального имплантата [49, 50]. В работе O. Andrukhov et al. [55] была проанализирована связь между сывороточной концентрацией 25(OH)D и работой цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 на клетках периодонта человека *in vitro*. 25(OH)D ингибирует работу ИЛ-6, ИЛ-8, что играет важную роль как при пародонтитах, так и при периимплантитах [51]. Также Е.А. Мокрова [56] в своей работе подчеркнула значимость недостаточности витамина D как отягощающего фактора хронического пародонтита. После коррекции 25(OH)D наблюдалось улучшение клинической картины у пациентов с хроническим пародонтитом [52]. Связь недостаточности витамина D и проблема заживления костной раны были отмечены G. Oteri et al. [57]. Было проведено сравнение показателей ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, за 4 дня, в день и на 3-и, 7-е сут после операции, также были учтены клинические симптомы, такие как боль, послеоперационный отек, жалобы. Автор пришел к выводу, что более благоприятное течение воспалительного процесса в послеоперационном периоде у пациентов

с недостаточностью витамина D после удаления зубов мудрости оказалось у пациентов в группе сравнения, принимавших предоперационно 4 дня курс ударной дозы витамина D — 300 000 МЕ [53].

В работе Н. Li et al. [58] в условиях *in vitro* спровоцировал выброс ИЛ-6, тем самым показав работу рецептор-ароматических углеводов (AhR — Arylhydrocarbon receptor), присоединив к эпителиоциту полости рта человека липополисахарид. В итоге выяснилось, что 1,25(OH)₂D₃ ингибирует липополисахарид, индуцированный ИЛ-6 на эпителиоцитах полости рта и AhR [54].

Говоря о реконструктивной операции в полости рта, нельзя недооценивать гиперреактивный иммунологический ответ со стороны организма на синтетический костный материал. Показано, что витамин D является одним из индукторов неспецифического иммунного ответа, а также регулирует специфический иммунный ответ через подавление пролиферации Т-лимфоцитов, дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки, а также секреции ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО-α [43]. Можно предположить, что коррекция сывороточной концентрации в крови 25(OH)D, а также локальное применение при реконструктивных операциях в полости рта и дентальной имплантации позволит снизить процент послеоперационных осложнений через иммуномодулирующий и антибактериальный эффекты.

В экспериментальной работе А. Nokugo et al. [59] на крысах, у которых был спровоцирован бисфосфонатный остеонекроз нижней челюсти, показано влияние адекватного уровня витамина D на костную регенерацию. Результаты свидетельствуют, что у исследуемой группы с бисфосфонатным некрозом и дефицитом витамина D формировались более крупные секвестры, нежели у крыс без дефицита витамина D. Авторы предположили, что это было связано с влиянием витамина D на остеокласты и иммунную систему [55].

Заключение

Анализ доступной литературы свидетельствует о том, дефицит витамина D ведет не только к остеопорозу, но и к локальному снижению иммунитета, что соответственно проявляется снижением репаративных процессов после реконструктивных операций, а восполнение витамина D оказывает положительное влияние на костную ткань как за счет поддержания минерального баланса, так и через влияние на репаративную регенерацию костной ткани через повышение активности остеокластов и их дифференцировку. Кроме того, витамин D оказывает мощный противовоспалительный эффект через ингибирование провоспалительных цитокинов, что крайне важно в плане послеоперативных осложнений.

Значимость выявления дефицита и коррекции витамина D при репаративных процессах костной ткани и остеоинтеграции дентальных имплантатов в литературе изучена недостаточно не только по причине недооценки важности влияния витамина D на репаративные процессы, но и в связи с тем, что до недавнего времени не были разработаны методы определения витамина D в крови. В настоящее время «золотым стандартом» определения витамина D является метод масс-спектрометрии, однако и в России, и в мире наиболее распространенным и востребованным методом определения витамина D является метод ИФА, который дает завышение результатов в 1,5–2 раза, что приводит как к гиподиагностике, так и неправильному подбору дозы витамина D, что снижает эффективность лечения, ведет к некоторой достоверности данных, с одной стороны, и выступает стимулом для проведения экспериментальных исследований, с другой.

Препараты витамина D, как пероральные, так и внутримышечные, оказывающие системное действие, широко используются в медицине, однако, анализируя литературу, становится ясно, что эффективно и локальное применение витамина D как индуктора репаративной регенерации костной ткани и остеоинтеграции дентального имплантата, поэтому крайне интересно провести экспериментальные исследования по изучению локального воздействия 1,25(OH)₂D₃ при реконструктивных операциях в полости рта и дентальной имплантации.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Н.А. Гусейнов — сбор литературы, анализ, отбор источников, написание текста обзора; А.А. Мураев — анализ и отбор источников, коррекция структуры и содержания текста обзора, написание выводов; С.Ю. Иванов — критическая оценка текста, добавление оригинальных данных с точки зрения хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии; С.Ю. Калинин — эндокринологическая оценка данных, добавление оригинальных данных по эндокринологии, написание выводов; К.А. Поляков — коррекция текста, добавление данных по остеонекрозу, форматирование текста; А.Т. Сафи — подбор литературы по влиянию гормонов на регенерацию костной ткани; А.З. Смыкалова — сбор статей по влиянию гормонов на костную регенерацию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sgambato D, Gimigliano F, De Musis C, et al. Bone alterations in inflammatory bowel diseases. *World J Clin Cases*. 2019;7(15):1908–1925. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i15.1908>
2. John HC St, Bishop KA, Meyer MB, et al. The osteoblast to osteocyte transition: epigenetic changes and response to the vitamin D₃ hormone. *Mol Endocrinol*. 2014;28(7):1150–1165. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2014-1091>
3. Yamamoto H, Ramos-Molina B, Lick AN, et al. Posttranslational processing of FGF23 in osteocytes during the osteoblast to osteocyte transition. *Bone*. 2016;84:120–130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.12.055>
4. Blau JE, Collins MT. The PTH-Vitamin D-FGF23 axis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015;16(2):165–174. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-015-9318-z>
5. Бондаренко Н.А., Бондаренко Т.Н., Виниченко Е.Л., Перова Н.Ю. Диагностика актуального состояния пациента как фактора эффективности дентальной имплантации в критериях качества жизни // *Международный журнал прикладных и фун-*

- дамента́льных исследований. — 2015. — № 3 (4). — С. 508–511. [Bondarenko NA, Bondarenko TN, Vinichenko EL, Perova NYu. Diagnostics of patient's relevant condition as a factor of dental implantation's effectiveness in the life quality criteria. *International journal of applied and fundamental research*. 2015;3(4):508–511. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.1075/lplp.19.3.18ahl>
6. Sargolzaie N, Moeintaghavi A, Shojaie H. Comparing the Quality of Life of Patients Requesting Dental Implants before and after Implant. *Open Dent J*. 2017;11(1):485–491. doi: <https://doi.org/10.2174/1874210601711010485>
 7. Мураев А.А. *Инновационная российская система денальных имплантатов: разработка, лабораторные исследования и клиническое внедрение*: дис. ... д-ра мед. наук. — М.; 2019. [Muraev AA. *Innovatsionnaya rossijskaya sistema dental'nyh implantatov: razrabotka, laboratornye issledovaniya i klinicheskoe vnedrenie*. [dissertation] Moscow; 2019. (in Russ.)]
 8. Иванов С.Ю., Мураев А.А., Ямуркова Н.Ф. *Реконструктивная хирургия альвеолярной кости*. — М.: ГОЭТАР, 2016. — 360 с. [Ivanov SYu, Muraev AA, Yamuraeva NF. *Rekonstruktivnaya hirurgiya al'veolyarnoj kosti*. Moscow: GOETAR; 2016. 360 s. (In Russ.)]
 9. Муллоджанов Г.Э., Ашуров Г.Г. К вопросу об определении нужды больных в имплантационном лечении окклюзионных дефектов при разнонаправленных межсистемных нарушениях // *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана*. — 2017. — Т. 23. — № 3. — С. 69–73. [Mullodzhanov GE, Ashurov GG. To question about determination of the need patient in implant's treatment of occlusion defects under different direction of between system disorders. *Bulletin of the Academy of Medical Sciences of Tajikistan*. 2017;3(23):69–73 (In Taj.)]
 10. Волков А.В., Антонов Е.Н., Васильев А.В., и др. Влияние противовоспалительных препаратов на регенерацию костной ткани при трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток // *Биомедицина*. — 2014. — № 4. — С. 17–24. [Volkov AV, Antonov EN, Vasil'ev AV, et al. Effect of anti-inflammatory drugs on bone regeneration by transplantation of multipotent mesenchymal stromal cells. *Biomedicine*. 2014;4:17–24. (In Russ.)]
 11. Ямуркова Н.Ф. *Оптимизация хирургического лечения при выраженной атрофии альвеолярного отростка верхней челюсти и альвеолярной части нижней челюсти перед денальной имплантацией*: дис. ... д-ра мед. наук. — Н. Новгород, 2015. [Yamuraeva NF. *Optimizatsiya hirurgicheskogo lecheniya pri vyrazhennoj atrofii al'veolyarnogo otrostka verhnjej chelyusti i al'veolyarnoj chasti nizhnjej chelyusti pered dental'noj implantatsiej*. [dissertation] N. Novgorod; 2015 (In Russ.)]
 12. Pellegrini G, Francetti L, Barbaro B, Del Fabbro M. Novel surfaces and osseointegration in implant dentistry. *J Investig Clin Dent*. 2018;9(4):e12349. doi: <https://doi.org/10.1111/jicd.12349>
 13. Эйзенбраун О.В. *Применение туннельной техники костной пластики у пациентов с атрофией костной ткани челюстей*: дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2018 [Eizenbraun OV. *Primenenie tunnel'noj tekhniki kostnoj plastiki u pacientov s atrofiej kostnoj tkani chelyustej*. [dissertation] Moscow; 2018 (In Russ.)]
 14. Aghaloo T, Pi-Anfruns J, Moshaverinia A, et al. The Effects of Systemic Diseases and Medications on Implant Osseointegration: A Systematic Review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2019;34:s35–s49. doi: <https://doi.org/10.11607/jomi.19suppl.g3>
 15. Marolt Presen D, Traweger A, Gimona M, Redl H. Mesenchymal Stromal Cell-Based Bone Regeneration Therapies: from Cell Transplantation and Tissue Engineering to Therapeutic Secretomes and Extracellular Vesicles. *Front Bioeng Biotechnol*. 2019;7:352. doi: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00352>
 16. Лаврищева Г.И. О первичном заживлении костных ран // *Архив патологии*. — 1965. — № 3. — С. 37–43. [Lavrisheva GI. O pervichnom zashivlenii kostnyh ran. *Arhiv patologii*. 1965;3:37–43. (In Russ.)]
 17. de Medeiros F, Kudo G, Leme BG, et al. Dental implants in patients with osteoporosis: a systematic review with meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018;47(4):480–491. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.05.021>
 18. Козлова М.В., Мкртумян А.М., Базилян Э.А., и др. Оценка эффективности применения денальных имплантатов с кондиционированной поверхностью на основе гидроксида натрия у пациентов с остеопорозом // *Стоматология*. — 2019. — № 3 (98). — С. 46–51. [Kozlova MV, Mkrtyumyan AM, Bazilyan EA, et al. Effect of dental implants with conditioned surface based on sodium hydroxide in patients with osteoporosis. *Stomatology*. 2019;3(98):46–51. (In Russ.)]
 19. Швырков М.Б. Стадийность регенерации кости и основы фармакологической коррекции репаративного остеогенеза нижней челюсти // *Стоматология*. — 2012. — № 91 (1). — С. 9–12. [Shvyrkov MB. Stages of bone regeneration and foundation of pharmacological correction of the mandible reparative osteogenesis. *Stomatology*. 2012;91(1):9–12. (In Russ.)]
 20. Hong NH, Yen TH, Hong A, Chou TA. Association of vitamin D3 with alveolar bone regeneration in dogs. *J Cell Mol Med*. 2015;19(6):1208–1217. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.12460>
 21. Schulze-Späte U, Dietrich T, Wu C, Wang K, Hasturk H, Dibart S. Systemic vitamin D supplementation and local bone formation after maxillary sinus augmentation — a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical investigation. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27(6):701–706. doi: <https://doi.org/10.1111/clr.12641>
 22. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(7):720–755. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.05.011>
 23. Ворслов Л.О., Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., и др. Квартет здоровья — новая концепция современной профилактической и эстетической медицины: витамин D, возможности внутреннего и наружного применения // *Косметика & Медицина*. — 2015. — № 4. — С. 34–43. [Vorslov LO, Tyuzikov IA, Kalinchenko SYu, et al. Kvartet zdorov'ya — novaya koncepciya sovremennoj profilakticheskoy i esteticheskoy mediciny: vitamin D, vozmozhnosti vnutrennego i naruzhnogo primeneniya. *Kosmetika & Medicina*. 2015;4:34–43. (In Russ.)]
 24. Пигарова Е.А. и др. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика: клинические рекомендации. — М., 2015. — 75 с. [Pigarova EA, et al. Deficit vitamin D u vzroslyh: diagnostika, lechenie i profilaktika. Moscow; 2015. 75 p. (In Russ.)]
 25. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Регуляция Витамина D метаболизма костной ткани // *Медицинский вестник Юга России*. — 2017. — № 1. — С. 12–20. [Majlyan EA, Reznichenko NA, Majlyan DE. Vitamin D regulation of bone metabolism. *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2017;(1):12–20 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2017-1-12-20>
 26. Waskiewicz K, Oth O, Kochan N, Evrard L. Risk factors generally neglected in oral surgery and implantology: the high LDL-cholesterol and the insufficient level of Vitamin D. *Rev Med Brux*. 2018;39(2):70–77. doi: <https://doi.org/10.30637/2018.17-075>
 27. Калинин С.Ю., Жиленко М.И., Гусакова Д.А., и др. СКС. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин // *Проблемы репродукции*. — 2016. — Т. 22. — № 4. — С. 28–36. [Kalinchenko SYu, Zhilenko MI, Gusakova DA, et al. SKS. Vitamin D and reproductive health of women. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;22(4):28–36. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/repro201622428-36>
 28. Wolf G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus. *The Journal of Nutrition*. 2004;134(6):1299–1302. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/134.6.1299>

29. Carpenter KJ. A short history of nutritional science: part 3 (1912–1944). *J Nutr.* 2003;133(10):3023–3032. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/133.10.3023>
30. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of Season and Latitude on the Cutaneous Synthesis of Vitamin D3: Exposure to Winter Sunlight in Boston and Edmonton Will Not Promote Vitamin D3 Synthesis in Human Skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(2):373–378. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-67-2-373>
31. Kitazawa S, Kajimoto K, Kondo T, Kitazawa R. Vitamin D3 supports osteoclastogenesis via functional vitamin D response element of human RANKL gene promoter. *J Cell Biochem.* 2003;89(4):771–777. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.10567>
32. Wacker M, Holick MF. Vitamin D — effects on skeletal and extraskelletal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013;5(1):111–148. doi: <https://doi.org/10.3390/nu5010111>
33. Струков В.И. Гипервитаминоз D и гиперкальциемические состояния. Когда кальций опасен? монография. — Пенза: ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России, 2014. — 194 с. [Strukov VI. Gipervitaminoz D i giperkal'ciemicheskie sostoyaniya. Kogda kal'cij opasen?: monografiya. Penza: GBOU DPO PIUV Minzdrava Rossii; 2014. 194 s. (In Russ.)]
34. Захарова И.Н., Васильева С.В., Дмитриева Ю.А., Мозжухина М.В., Евсеева Е.А. Коррекция недостаточности витамина // *Эффективная фармакология.* — 2014. — № 3. — С. 38–43. [Zaharova IN, Vasil'eva SV, Dmitrieva YuA, Mozzhuhina MV, Evseeva EA. Treatment of vitamin D deficiency. *Effective pharmacology.* 2014;3:38–43. (In Russ.)]
35. Мальцев С., Мансурова Г. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций // *Практическая медицина.* — 2014. — № 9 (85). — С. 12–18. [Mal'cev S, Mansurova G. Metabolism of vitamin D and means of its main functions' implementation. *Practical medicine.* 2014;9(85):12–18. (In Russ.)]
36. Mangelo F, Ghertasi Oskouei S, Paz A, et al. Low serum vitamin D and early dental implant failure: Is there a connection? A retrospective clinical study on 1740 implants placed in 885 patients. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2018;12(3):174–182. doi: <https://doi.org/10.15171/joddd.2018.027>
37. Fretwurst T, Grunert S, Woelber JP, et al. Vitamin D deficiency in early implant failure: two case reports. *Int J Implant Dent.* 2016;2(1):4–9. doi: <https://doi.org/10.1186/s40729-016-0056-0>
38. Ketoff S, Sigaux N, Raberin M, Bouletreau P. Dental complications during orthodontic preparation and orthognathic surgery. *Orthod Fr.* 2018;89(2):137–144. doi: <https://doi.org/10.1051/orthodfr/2018010>
39. Iosub Ciur MD, Zetu IN, Haba D, Viennot S, Bourgeois D, Andrian S. Evaluation of the Influence of Local Administration of Vitamin D on the Rate of Orthodontic Tooth Movement. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2016;120(3):694–699.
40. Satué M, Monjo M, Ronold HJ, et al. Titanium implants coated with UV-irradiated vitamin D precursor and vitamin E: *in vivo* performance and coating stability. *Clin Oral Implants Res.* 2017;28(4):424–431. doi: <https://doi.org/10.1111/clr.12815>
41. Linjawi AI, Abushal AM, Al-Zahrani AM, et al. Patients' Perceptions to Reduced Orthodontic Treatment Time in Saudi Arabia. *Patient Prefer Adherence.* 2019;13:1973–1981. doi: <https://doi.org/10.2147/PPA.S222181>
42. Collins MK, Sinclair PM. The local use of vitamin D to increase the rate of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1988;94(4):278–284. doi: [https://doi.org/10.1016/0889-5406\(88\)90052-2](https://doi.org/10.1016/0889-5406(88)90052-2)
43. Селезнев Д.А. Обоснование местного применения альфа-кальцидола при интрузионном перемещении зубов // *Образовательный вестник «Сознание».* — 2010. — Т. 12. — № 1. — С. 36–37. [Seleznev DA. The efficacy of local administration of alfacalcidol for intrusion tooth movement. *Educational bulletin "Consciousness"*. 2010;12(1):36–37. (In Russ.)]
44. Kale S, Kocadereli I, Atilla P, et al. Comparison of the effects of 1,25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E2 on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004;125(5):607–614. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2003.06.002>
45. Barik A, Chakravorty N. Targeted Drug Delivery from Titanium Implants: A Review of Challenges and Approaches. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1251:1–17. doi: https://doi.org/10.1007/5584_2019_447
46. Wagner F, Schuder K, Hof M, et al. Does osteoporosis influence the marginal peri-implant bone level in female patients? A cross-sectional study in a matched collective. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2017;19(4):616–623. doi: <https://doi.org/10.1111/cid.12493>
47. Jagelavičienė E, Vaitkevičienė I, Šilingaitė D, et al. The Relationship between Vitamin D and Periodontal Pathology. *Medicina (Kaunas, Lithuania).* 2018;54(3):45. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina54030045>
48. Siervo M, Riley HL, Fernandez BO, et al. Caudwell Xtreme Everest Research Group. Effects of prolonged exposure to hypobaric hypoxia on oxidative stress, inflammation and gluco-insular regulation: the not-so-sweet price for good regulation. *PLoS One.* 2014;9(4):e94915. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094915>
49. Xiong Y, Zhang Y, Guo Y, et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 increases implant osseointegration in diabetic mice partly through FoxO1 inactivation in osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;494(3–4):626–633. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.10.024>
50. Панахов Н.А., Махмудов Т.Г. Показатели костного метаболизма у пациентов с дентальными имплантатами // *Стоматология.* — 2019. — Т. 98. — № 6. — С. 56–59. [Panakhov NA, Makhmudov TG. The level of bone metabolism in patients with dental implants. *Stomatology.* 2019;98(4):56–59 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/stomat20199804156>
51. Mucuk G, Sepet E, Erguven M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates odontoblastic differentiation of human dental pulp-stem cells in vitro. *Connect Tissue Res.* 2017;58(6):531–541. doi: <https://doi.org/10.1080/03008207.2016.1264395>
52. Yuan FN, Valiyaparambil J, Woods MC, et al. Vitamin D signaling regulates oral keratinocyte proliferation *in vitro* and *in vivo*. *Int J Oncol.* 2014;44(5):1625–1633. doi: <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2338>
53. Javed F, Rahman I, Romanos GE. Tobacco-product usage as a risk factor for dental implants. *Periodontology 2000.* 2019;81(1):48–56. doi: <https://doi.org/10.1111/prd.12282>
54. Gürlek Ö, Gümüş P, Nile CJ, et al. Biomarkers and Bacteria Around Implants and Natural Teeth in the Same Individuals. *J Periodontol.* 2017;88(8):752–761. doi: <https://doi.org/10.1902/jop.2017.160751>
55. Andrukhov O, Andrukhova O, Hulan U, et al. Both 25-hydroxyvitamin-D3 and 1,25-dihydroxyvitamin-D3 reduces inflammatory response in human periodontal ligament cells. *PLoS One.* 2014;9(2):e90301. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090301>
56. Мокрова Е.А. Медикаментозная коррекция недостаточности витамина D у пациентов с хроническим пародонитом как компонент комплексного лечения // *Научный альманах.* — 2015. — № 9 (11). — С. 962–965. [Mokrova EA. Drug correction of vitamin D deficiency in patients with chronic periodontitis by the complex as a component of treatment. *Nauchniy Almanakh.* 2015;9(11): 962–965. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17117/na.2015.09.962>
57. Oteri G, Cicciù M, Peditto M, et al. Does Vitamin D3 Have an Impact on Clinical and Biochemical Parameters Related to Third Molar Surgery. *J Craniofac Surg.* 2016;27(2):469–476. doi: <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000002389>
58. Li H, Li W, Wang Q. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses lipopolysaccharide-induced interleukin-6 production through aryl hydrocarbon receptor/nuclear factor- κ B signaling in oral epithelial cells. *BMC Oral Health.* 2019;19(1):236. doi: <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0935-x>
59. Hokugo A, Christensen R, Chung EM, et al. Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats. *J Bone Miner Res.* 2010;25(6):1337–1349. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.23>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Сафи Айгуль Тахтаровна, аспирант [*Aigul T. Safi*, PhD Student]; **адрес:** Казахстан, г. Нур-Султан, проспект Туран, 38
[**address:** 38 Turan str., 010000, Nur-Sultan, Kazakhstan]; **e-mail:** ezhik_0209@mail.ru,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4947-1546>

Иванов Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Sergey Yu. Ivanov*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **e-mail:** syivanov@yandex.ru, **SPIN-код:** 2607-2679,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5458-0192>

Калинченко Светлана Юрьевна, д.м.н., профессор [*Svetlana Yu. Kalinchenko*, MD, PhD, Professor];

e-mail: kalinchenko@list.ru, **SPIN-код:** 2886-2617, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4873-667X>

Мурьев Александр Александрович, д.м.н., профессор [*Aleksander A. Muraev*, MD, PhD, Professor];

e-mail: muraev_aa@pfur.ru, **SPIN-код:** 1431-5936, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3982-5512>

Гусейнов Ниджат Айдын оглы, клинический ординатор [*Nidjat A. Guseynov*, Clinical Resident];

e-mail: nid.gus@mail.ru, **SPIN-код:** 9417-7948, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7160-2023>

Поляков Кирилл Артерович, к.м.н., доцент [*Kirill A. Polyakov*, MD, PhD, Associate Professor];

e-mail: 79067170999@yandex.ru, **SPIN-код:** 2615-7225, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5056-7409>

Смыкалова Анастасия Сергеевна, аспирант [*Anastasiya S. Smykalova*, PhD Student];

e-mail: Smykaloffa@gmail.com, **SPIN-код:** 5669-1222, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7829-2096>