

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Дьячкова Екатерина Юрьевна

**Реабилитация пациентов с потерей зубов на фоне нарушений минерального
обмена при дефиците витамина D3 посредством протезирования с опорой на
дентальные имплантаты**

3.1.7. Стоматология

3.1.19. Эндокринология

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Тарасенко Светлана Викторовна

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Фадеев Валентин Викторович

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D3 НА РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	15
1.1 Причины воспалительных осложнений дентальной имплантации	15
1.2 Роль витамина D3 в гомеостазе	17
1.3 Диагностика состояния минеральной плотности костной ткани, уровня витамина D и состояний его недостаточности/дефицита	20
1.4 Влияние витамина D3 на развитие и течение соматических заболеваний.....	34
1.5 Влияние витамина D3 на развитие и течение стоматологических заболеваний.....	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	56
2.1 Анкетирование врачей стоматологов различных регионов РФ в отношении успешности дентальной имплантации и связи неблагоприятных исходов с дефицитом витамина D3.....	56
2.2 Экспериментальное исследование.....	57
2.2.1 Отработка методики установки дентальных имплантатов на экспериментальных животных	58
2.2.2 Экспериментальное исследование IV VIVO	60
2.2.3 Морфологическое исследование.....	69
2.3 Методика сканирующей электронной микроскопии	74
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.....	79
3.1 Распределение пациентов по группам исследования	79
3.2 Клиническое исследование	80
3.3 Лучевые методы исследования	88
3.4 Лабораторные исследование (уровень витамина D3, маркеров остеогенеза, гормональный профиль)	91
3.5 Статистическая обработка данных	92
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ ВРАЧЕЙ-СТОМАТОЛОГОВ.....	94

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D3 НА ОСТЕОИНТЕГРАЦИЮ ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ НА СОЗДАННОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ (КРОЛИКИ)	98
5.1 Результаты контрольных осмотров лабораторных животных в эксперименте.....	98
5.2 Результаты морфологического исследования.....	98
ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ СКАНИРУЮЩЕЙ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ.....	103
ГЛАВА 7. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	109
7.1 Характеристика пациентов, включенных в исследование	109
7.2 Течение послеоперационного периода у пациентов с дефицитом витамина D3 в зависимости от метода лечения	110
7.3 Клинические примеры	112
7.4 Результаты лучевых методов исследования (КЛКТ, КТ-денситометрия скелета, DXA)	122
7.5 Результаты лабораторных исследований	124
ГЛАВА 8. КОНЦЕПЦИЯ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ НА ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТАХ У ПАЦИЕНТОВ С ПОТЕРЕЙ ЗУБОВ НА ФОНЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D3	127
ГЛАВА 9. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	134
ВЫВОДЫ	148
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	151
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	153
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	156
ПРИЛОЖЕНИЕ А	196
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	198

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Проблема восстановления зубных рядов остается актуальной на протяжении многих лет. В последние 30-40 лет для зубочелюстной реабилитации пациентов при потере зубов активно используют дентальные имплантаты. Однако, в последние годы в связи с техногенной и экологической ситуацией в мире данный вид лечения становится все менее эффективным из-за возрастающего риска отторжения дентальных имплантатов, что связывают с наличием сопутствующих заболеваний, в том числе – протекающих с нарушением обменных процессов. Особенно данное положение актуально для пациентов с остеопенией и остеопорозом [45]. Увеличивается число лиц, ранее не входивших в группу риска развития остеопороза, таких, как женщины менопаузального возраста на фоне снижения уровня эстрогенов, все менее заметна связь с возрастом и гендером.

С учетом всех вышеизложенных фактов врач стоматолог-хирург сталкивается с проблемой противопоказаний для дентальной имплантации и прогнозирования ее 5-летней успешности.

В Российской Федерации и за рубежом все больше ученых обращается внимание на необходимость комплексного подхода при лечении пациентов при потере зубов на фоне изменений обменных процессов, введения в лечебную группу эндокринологов и тесное сотрудничество с ними [1].

В настоящее время все больше факторов влияет на долгосрочные результаты дентальной имплантации у пациентов с дефектами зубных рядов, в том числе - различные нарушения минерального обмена костной ткани, которые ранее связывали сугобо с повышением по той или иной причине паратиреоидного гормона щитовидной железы, причем, у женщин в постменопаузальном периоде. В последние 5 лет эндокринологи выявили корреляцию дефицита витамина D и концентрации паратгормона и, как следствие – состояния минерального обмена [21, 23, 24]. Причем, хочется отметить, что в последние годы данная взаимосвязь все

менее характерна для группы риска развития остеопороза – белых женщин старше 50 лет с установленной менопаузой – и все больше характерна для пациентов молодого и среднего возраста, что может быть связано с режимом работы и отдыха (длительное нахождение в закрытых помещениях, малая инсоляция, режим и характер питания и прочее).

На фоне таких изменений закономерно увеличивается и риск неблагоприятного исхода оперативного лечения пациентов с частичной вторичной адентией челюстей, особенно при установке дентальных имплантатов. Поэтому в настоящее время необходима тесная рабочая связь хирурга-стоматолога и врача - эндокринолога, так как своевременно проведенная терапия позволяет увеличить 5-летнюю выживаемость имплантатов до 100% вне зависимости от возраста и полового признака пациента.

Таким образом, с учетом роста дисбаланса гормонального фона у пациентов с потерей зубов остается актуальной совместная работа с эндокринологами для дообследования пациентов и коррекции существующих метаболических нарушений с целью повышения сроков выживаемости дентальных имплантатов и хирургического лечения в целом.

Анализ сложившейся ситуации в нашей стране требует дальнейшего рандомизированного и мультицентрового исследования для создания комплексного алгоритма обследования и лечения пациентов данной категории.

Степень разработанности темы исследования

Ранее ряд авторов проводил ретроспективный анализ результатов имплантологического лечения у пациентов с потерей зубов на фоне эндокринной патологии [24, 118, 248, 249, 250].

В данных работах, в основном, изучалось влияние остеопоротических изменений у женщин в период менопаузы на результаты дентальной имплантации без учета наличия таковых в более раннем возрасте вне зависимости от пола

пациентов, а уровень доказательности, по данным Schwarz F. (2018) был весьма низким.

Наиболее полной работой в сфере лечения стоматологических пациентов на фоне эндокринных нарушений остается диссертация Козловой М.В. (2009) «Атрофия альвеолярной части и отростка челюстей при остеопеническом синдроме у больных с патологией щитовидной железы и гипогонадизмом (современные методы диагностики и лечения)», в которой проводили изучение изменения костной ткани у пациентов при проведении дентальной имплантации при наличии сопутствующих заболеваний, приводящих к развитию различных остеопатий.

Основным отличием нашего исследования является разработка методологии раннего скрининга нарушений минерального обмена по данным лучевых и лабораторных методов исследования у пациентов молодого и среднего возраста (по классификации ВОЗ), создание рабочей группы врачей-стоматологов (хирурга, ортопеда) с эндокринологами для наблюдения за пациентами и назначения схем лечения при нарушениях минерального обмена, связанных с дефицитом витамина D₃, без назначения бисфосфонатов при проведении дентальной имплантации у лиц молодого и среднего возраста.

Цель и задачи исследования

Разработка методологии реабилитации пациентов с потерей зубов на фоне нарушений минерального обмена при дефиците витамина D₃ с помощью междисциплинарного подхода к проведению дентальной имплантации.

Для реализации поставленной цели сформулированы следующие задачи исследования:

1. Провести ретроспективный анализ результатов протезирования с опорой на дентальные имплантаты на территории Российской Федерации среди пациентов молодого и среднего возраста за 2010-2020 гг. и изучить связь с нарушениями минерального обмена при дефиците витамина D₃.

2. Провести анализ результатов анкетирования врачей-стоматологов в отношении возможных причин имплантологического лечения, в том числе нарушений минерального обмена при дефиците витамина D3 у пациентов данной категории.

3. Провести экспериментальное исследование *in vivo* по изучению особенностей остеоинтеграции дентальных имплантатов в условиях нарушений минерального обмена при дефиците витамина D3.

4. Изучить воздействие лазерного излучения различных видов лазеров на поверхность дентальных имплантатов в качестве обоснования применения при лечении пациентов с периимплантитом

5. Проанализировать индивидуальные особенности местного и общего статуса пациентов молодого и среднего возраста с потерей зубов на фоне нарушений минерального обмена при дефиците витамина D3 на основании результатов клинического осмотра, лабораторных и лучевых методов исследования до и после лечения.

6. Разработать схему регенеративного метода лечения периимплантита у пациентов молодого и среднего возраста с потерей зубов на фоне нарушений минерального обмена при дефиците витамина D3.

7. Разработать методологию лечения пациентов данной категории посредством протезирования с опорой на дентальные имплантаты.

Научная новизна

По результатам клинических и лучевых методов исследования определены индивидуальные особенности строения костной ткани у пациентов при потере зубов на фоне нарушения минерального обмена при дефиците витамина D3.

Впервые была изучена комплексная роль различных субстратов минерального обмена в отдаленных результатах дентальной имплантации.

Впервые проанализированы исходы дентальной имплантации на территории Российской Федерации.

Впервые в эксперименте была смоделирована дентальная имплантация в условиях дефицита витамина D3.

Внедрение персонализированного алгоритма предоперационного планирования по результатам анатомо-физиологических особенностей пациентов с потерей зубов на фоне нарушений минерального обмена при дефиците витамина D3 позволило определять оптимальный объем и сроки оперативного лечения, спрогнозировать отдаленные результаты.

Персонифицированное комплексное лечение с привлечением врача-эндокринолога позволило у каждого пациента при потере зубов на фоне нарушения минерального обмена снизить риск отторжения дентальных имплантатов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведено анкетирование среди врачей-стоматологов в нескольких субъектах Российской Федерации с целью определения актуальности проблемы – лечения пациентов с потерей зубов на фоне дефицита витамина D3.

Осуществлено моделирование дефицита витамина D3 в эксперименте у лабораторных животных с установкой дентальных имплантатов и отсроченной морфологической оценкой зоны предполагаемой остеоинтеграции.

Совместно со Сколковским институтом науки и технологии (Сколтех) разработана методика создания компьютерного прототипа и 3D- печати индивидуальной титановой сетки для хирургического лечения пациентов с дефектами и деформациями альвеолярного гребня челюстей, что особенно актуально у пациентов с нарушениями минерального обмена.

Проведено обследование и лечение пациентов с потерей зубов на фоне дефицита витамин D3 различной степени выраженности с оценкой результатов в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

Вместе с врачами-эндокринологами усовершенствован алгоритм диагностики у данной категории пациентов с определением оптимальных сроков предполагаемого имплантологического лечения.

Методология и методы исследования

Работа построена на основании классического научного дизайна и является результатом экспериментального исследования, состоящего из двух частей: лабораторной, выполненной *in vivo*, и клинической- проведенной у пациентов молодого и среднего возраст с потерей зубов на фоне дефицита витамина D3. Всесторонний анализ состояния решаемой проблемы проведен на основании результатов поиска доступных научных источников в базах данных – как отечественных (E-Library), так и зарубежных (Scopus, Web of Scinece, Google Scholar). В диссертационном исследовании применены общепринятые лабораторные экспериментальные и клинические методы:

1) экспериментальные методы исследования: контрольные осмотры животных; морфологическое исследование; электронная микроскопия поверхности дентальных имплантатов после воздействия лазерного излучения.

2) клинические методы исследования.

Методы, проводимые в рамках стандарта оказания медицинской помощи пациенту, участвующему в исследовании: сбор жалоб, анамнеза, стандартный клинический осмотр стоматологического пациента

Дополнительные методы, проводимые в рамках научного исследования пациенту, участвующему в исследовании:

Анкетирование: визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ); катастрофизация боли; оценка качества жизни

Лучевые методы исследования:

- а) конусно-лучевая компьютерная томография челюстей (10-14 мкЗв)
- б) ортопантомография (4-6 мкЗв);
- в) внутриротовая контактная компьютерная томография (1-3 мкЗв);
- г) денситометрия (DXA и КТ) (0,01 и 0,03 мЗв на одну зону соответственно).

Лабораторные методы исследования: общий, биохимический анализ крови, определение уровня гормонов щитовидной и паращитовидной железы, ТТГ, антиТПО, витамин D3 (холекальциферол)

Данные, полученные по результатам проведенных исследований, были статистически обработаны с помощью современных методов, принятых в экспериментальной и клинической медицине.

Личный вклад автора

Автором проведен детальный анализ отечественной и зарубежной литературы, на основании которого определено научное направление данной работы и написан обзор литературы, сформулированы цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования и выбраны методы исследования. Автором было лично осуществлено оперативное вмешательство на лабораторных животных, проведены контрольные осмотры и необходимые физические замеры и забор крови для биохимического анализа крови, прямое участие в подготовке препаратов для дальнейшего морфологического исследования.

Автором проведено стоматологическое обследование и хирургическое лечение пациентов с потерей зубов – дентальная имплантация и сопутствующие операции, в том числе – пластика костной и мягких тканей.

Автором осуществлена разработка, рассылка, сбор результатов и их анализ по анкетированию врачей-стоматологов.

Автор вместе с соавторами принимал участие в планировании и создании компьютерного прототипа индивидуальной титановой сетки с ее дальнейшей апробацией *in vivo*.

Автор самостоятельно обработал результаты исследования и вместе с соавторами подготовил публикации по всем разделам диссертации.

Положения, выносимые на защиту

1. По данным анкетирования среди врачей-стоматологов на территории отдельных субъектов РФ установленная частота развития осложнений дентальной имплантации в среднем не превышала 5% с преобладанием в структуре

периимплантита, а назначение лабораторного обследования пациентов моложе 50 лет с целью определения минерального обмена отмечали только в случае развития осложнений с направлением к врачу-эндокринологу только в 35% случаев.

2. Проведенное экспериментальное исследование *in vivo* по созданию у лабораторных животных дефицита витамина D3 с последующим проведением дентальной имплантации и морфологическим исследованием кости в зоне операции через 3 месяца показало сохранение регенераторной способности костной ткани, однако не достаточной для полноценной остеоинтеграции дентальных имплантатов.

3. Результаты сканирующей электронной микроскопии доказали щадящее воздействие излучения диодного лазера с длиной волны 970 нм на поверхность дентальных имплантатов, что является преимуществом при лазерной бактерицидной обработке дентальных имплантатов при лечении воспалительных осложнений.

4. Лучевые методы исследования у пациентов молодого и среднего возраста при снижении уровня витамина D3 имеют диагностическую ценность в качестве метода ранней диагностики развивающейся остеопении скелета, что, однако требует проведения полноценного рандомизированного исследования в отношении последнего показателя.

5. У пациентов молодого и среднего возраста при потере зубов отмечено снижение концентрации витамина D3 – ниже 20 нг/ммоль, которое корректируется в течение нескольких месяцев приема витамина D3 в индивидуальной дозировке по назначению врача-эндокринолога

6. При своевременном скрининге уровня витамина D3 и назначения врачом-эндокринологом соответствующего лечения у пациентов молодого и среднего возраста при его дисбалансе возможно достижения успеха дентальной имплантации в 97,4% случаев, а возникшие осложнения поддаются терапии после профессиональной гигиены с инъекциями коллагенового геля или бактерицидной обработкой лазерным излучением длиной волны 970 нм.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научных специальностей 3.1.7. Стоматология, области науки: медицинские науки, пунктам 2, 3, 4, 7, 8 направлений исследования, и 3.1.19. Эндокринология – пунктам 2, 5, 7.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертация построена на принципах доказательной медицины, что подтверждено достаточным объемом экспериментального материала и оптимальным дизайном исследования. Все данные, использованные для формирования основных научных положений работы, получены с использованием сертифицированного оборудования и методов. В работе применены современные методики математической обработки количественных результатов, статистические критерии использованы после предварительной проверки на нормальность распределения, для попарного и множественного сравнения использованы соответствующие статистические критерии. Для обработки полученных данных применяли современные методы статистической обработки данных с подбором оптимальных критериев для множественного сравнения после проверки нормальности выборок. Основные положения работы доложены и обсуждены на Юбилейной конференции по медицинской микологии и микробиологии (г. Москва, 17–18 мая 2023 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы современной стоматологии» (г. Воронеж, 22 ноября 2023 г.), XII Национальном конгрессе с международным участием имени Н. О. Миланова «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология» (г. Москва, 13 декабря 2023 г.), конгрессе «Паринские чтения» (Минск, Беларусь, 2021г.), национальном конгрессе «Голова и шея» (Москва, 2022г.), конгрессе «Фестиваль дентальной имплантации» (Москва, 2022г.), на 25 конгрессе EACMFS (14-16 июля 2021г., Париж, Франция). Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании учебно-

методической конференции кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии имени Е. В. Боровского, кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии Института стоматологии имени Е. В. Боровского, кафедры терапевтической стоматологии Института стоматологии имени Е. В. Боровского, кафедры госпитальной хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Института стоматологии имени Е. В. Боровского, кафедры профилактики и коммунальной стоматологии Института стоматологии имени Е. В. Боровского и кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины им.Н.В.Склифосовского (г. Москва, 26 августа 2024 г., протокол № 21 от 26.08.2024 г). Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертации внедрены в учебный процесс кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии имени Е. В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины хирургическая стоматология по направлению подготовки (специальности) 3.1.7. Стоматология, кафедры стоматологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, стоматологического факультета РГСУ им. Д.И. Згирскиса. Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертации внедрены в лечебный процесс хирургического отделения с койками дневного стационара Стоматологического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), в работу стоматологических клиник «ООО Топаз 2000» (г.Москва) и «ООО Стоматологическая клиника «Жемчужина» (г.Калуга).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 34 работы, в том числе 9 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 7 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH,

Chemical Abstracts, Springer), 11 иных публикаций по результатам исследования, 2 патента, 5 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежные конференции).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 199 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения и заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, 2 приложений. Работа иллюстрирована 57 рисунками (из них 2 в Приложении) и 18 таблицами (из них 2 в Приложении). Список литературы включает в себя 371 литературный источник, из них 46 российских и 325 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D3 НА РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

1.1 Причины воспалительных осложнений дентальной имплантации

За последние 30 лет протезирование на имплантатах стало наиболее эффективным и доступным методом лечения пациентов с частичной или полной потерей зубов. Он позволяет восстановить жевательную функцию и эстетику зубочелюстной системы. Однако широкое распространение дентальной имплантации выявило необходимость в профилактике, диагностике и лечении развивающихся воспалительных осложнений периимплантатных тканей, поскольку частота их возникновения среди населения значительно выросла в последние десятилетия [11, 18, 28, 171, 215, 235]. Во многих исследованиях сообщалось о различной распространенности периимплантного мукозита (23,9%-88,0% на уровне пациента и 9,7% -81,0% на уровне имплантата) и периимплантита (8,9%-45% на уровне пациента и 4,8%-23,0% на уровне имплантата). Фактически, распространенность имеет тенденцию быть низкой, когда исследуемая популяция регулярно посещала стоматолога или проходила лечение у пародонтологов. Однако, независимо от зарегистрированной распространенности, периимплантный мукозит уже стал распространенным заболеванием [259].

Имплантация зубов – сложная и травматичная процедура, после которой заживление не всегда протекает гладко: возможны отеки, кровотечения, болезненность из-за вмешательства в десну и челюстную кость, в том числе возможно отторжение дентального имплантата, которое усугубляется сопутствующими метаболическими нарушениями, такими как остеопения и остеопороз [2, 26, 45, 183].

Одно из осложнений дентальной имплантации – периимплантит – характеризуется наличием воспалительного процесса в слизистой оболочке с постепенной потерей альвеолярной кости. Диагноз «периимплантит» ставится при наличии сразу нескольких симптомов, таких как кровоточивость и гноетечение при

зондировании в области установки дентального имплантата и прогрессирующая атрофия альвеолярного гребня из-за нарушений ремоделирования костной ткани, которые можно обнаружить как во время клинического осмотра, так и по результатам рентгенологического обследования. При наличии всех перечисленных симптомов диагноз можно поставить по сочетанию критериев: минимальная глубина зондирования – 6 мм, присутствие кровоточивости или гноя, вертикальная потеря кости не менее 3 мм в области окклюзионной поверхности дентального имплантата [195, 220, 247]. В настоящее время распространенность периимплантита выше, чем считалось раньше, и в первые 10 лет после имплантации варьирует от 1% до 47% [151], а по некоторым данным может достигать и 85% [121] особенно при неудовлетворительной гигиене полости рта, наличии сопутствующих заболеваний и вредных привычек, таких как курение [46, 162, 299].

Согласно систематическому обзору Lima и соавторов (2021), в который они включили 94 исследования, периимплантит наиболее часто встречался у пациентов пожилого и старческого возраста, тогда как от данного заболевания страдают и пациенты молодого и среднего возраста, что говорит о возможных иных причинах развития периимплантита и требует дальнейшего наблюдения [187]. Для пациентов данной категории термин «остеопороз» редко является правомочным, а потенциальный риск развития осложнений при дентальной имплантации (ДИ) [2] можно связать с так называемой «остеомалацией» – системным заболеванием скелета, характеризующимся нарушением минерализации или дефектной минерализацией вновь образованного костного матрикса у взрослых, зачастую возникающим на фоне дефицита витамина D3 любой этиологии и нарушений его метаболизма с последующим снижением всасывания кальция в кишечнике и развитием гипокальциемии. Дефицит витамина D3 регистрируют у подавляющей массы популяции умеренных географических широт, а в некоторых странах дефицит витамина D признан пандемическим состоянием [4].

В Российской Федерации и за рубежом все больше ученых обращает внимание на необходимость комплексного подхода при лечении пациентов с

потерей зубов на фоне изменений обменных процессов, введения в лечебную группу врачей других специальностей и тесное сотрудничество с ними [2].

1.2 Роль витамина D3 в гомеостазе

Витамин D относится к группе жирорастворимых биомолекул секостероидов. Он попадает в организм двумя путями: алиментарным (с приемом продуктов питания и пищевых добавок) и путем эндогенного синтеза в коже под действием ультрафиолетового излучения (УФ). Витамин D – незаменимый стероидный гормон, состоящий из двух форм: витамина D2 (эргокальциферола) и витамина D3 (холекальциферол) [3]. Эти незаменимые стероидные гормоны и обладают эндокринными, паракринными и аутокринными функциями [148, 173, 185, 261, 344].

Дефицит витамина D3 часто регистрируют во всем мире: его отметили у 1 миллиарда человек. При исследовании распространенности дефицита витамина D3 по мировым регионам было выявлено, что в Европе, США, странах Ближнего Востока сохраняются аналогичные тенденции и частота распространения этого состояния варьирует от 20% до 90%, при этом довольно высокий уровень дефицита витамина D3 наблюдается у женщин от 50 лет и старше. Таким образом, этот фактор является проблемой как развитых, так и развивающихся стран [122, 173, 338].

Витамин D играет важную роль в поддержании гомеостаза различных биологических систем, ускоряя заживление ран; укрепляет иммунную систему путем регулирования физиологии иммунного ответа и снижения чрезмерной регуляции Т-клеток; способствует формированию костей, кожи (модулируя пролиферацию, дифференцировку и апоптоз кератиноцитов, а также местные иммунные реакции); участвует в регуляции сердечно-сосудистой системы; обладает опухолевым супрессорным свойством, ингибируя пролиферацию клеток и способствуя дифференцировке и апоптозу; подавляет воспалительные реакции; обладает антибактериальным действием (индуцирует выработку β -дефенсинов и кателицидинов); оказывает влияние на работу почек (увеличивает реабсорбцию

кальция); ингибирует выработку паратиреоидного гормона для стимуляции кишечника (увеличивает всасывание кальция) [3, 97, 288, 301, 306].

Во всем мире отмечается повышение интереса к состояниям дефицита витамина D в организме человека, что требует дальнейшего изучения его воздействия на различные органы и системы [245].

Наиболее изученными и доказанными эффектами витамина D и его производных являются регуляция кальций-фосфатного обмена и ремоделирование костной ткани за счет усиления всасывания кальция в кишечнике, увеличения его реабсорбции в почках и уменьшения секреции с мочой. Кроме того, открытие рецепторов витамина D во многих клетках и органах, например, макрофагах, моноцитах, дендритных клетках, клетках плаценты, паразитовидных и предстательной железах, остеобластах, клетках гладкой мускулатуры, эпителиальных клетках десны, способствовало развитию открытия его «внекостных» эффектов [3, 201].

Значительна роль витамина D в иммунных процессах, обеспечении противовоспалительного и антимикробного действия, подавлении пролиферации клеток и стимуляции их дифференцировки.

Вопрос о влиянии витамина D на полость рта в современной стоматологии остается малоизученным и требует дополнительных исследований [3].

При изучении метаболизма витамина D определяют две его основные нативные формы [3]: витамин D₂ (эргокальциферол), который содержится в растительной пище (дрожжи, грибы, зерновые культуры) и попадает в организм только с пищей, и витамин D₃ (холекальциферол), который в основном синтезируется в коже. Другим источником витамина D₃, получаемым из провитамина D₃ (7-дегидрохолестерин) под действием солнечного света, является пища животного происхождения, например, дикий лосось. Производные витамина D проникают во внеклеточный матрикс, а затем связываются с белками крови в кровотоке. Обе формы неактивны и претерпевают дальнейшую трансформацию уже в организме человека. Первоначально гидроксилирование происходит в печени под действием 25-гидроксилазы до 25 (ОН) D (кальцидиола), который является

основной циркулирующей формой витамина D. Его уровень используют для количественной оценки уровня витамина D в сыворотке крови в клинической практике поскольку период его полувыведения составляет около 3 недель [15]. Согласно Руководству по клинической практике Российского эндокринологического общества уровень витамина D, равный 21–29 нг / мл (525–725 нмоль / литр) считается недостаточным, а при 25 (ОН) D ниже 20 нг / мл (50 нмоль / литр) уже диагностируют его дефицит, уровень в крови выше 30 нг / мл интерпретируют как оптимальный, хотя в некоторых источниках он считается таковым только для пациентов, уже проходящих лечение витамином D [32].

Последующий этап метаболизма витамина D, катализируемый 1-гидроксилазой, происходит в основном в почках и, в меньшей степени, в костной ткани, легких, печени, околоушных слюнных железах и кератиноцитах. Результатом этого процесса является образование биологически активной формы витамина D – 1,25-дигидроксивитамина D (1,25 (ОН) 2D или кальцитриол), ответственного за все его эффекты [1, 169, 337, 338].

Механизм действия активной формы витамина D аналогичен другим стероидным гормонам и реализуется путем его связывания с рецептором ядра клетки [194, 216]. 1,25 (ОН) 2D – это лиганд с высоким сродством к рецептору витамина D (VDR), который присутствует не только в кишечнике, костной ткани и почках – основных органах, ответственных за метаболизм фосфата кальция, но также в более чем 38 различных органов-мишеней [203]. Его связывание приводит к образованию комплекса гормон-рецептор, который изменяет экспрессию гена, связывая его специфический домен с регуляторной последовательностью ДНК [194]. Таким образом, происходит активация синтеза одних белков (например, кальций-связывающий белок, остеокальцин, остеопонтин) и ингибирование других (провоспалительные цитокины: IL-6, IL-8) [233].

Ген, кодирующий VDR, расположен в хромосоме 12 в положении 12q13.1. Вариации аллелей генов VDR относительно распространены в популяции с некоторыми изменениями между людьми разных этнических групп. Полиморфизм гена VDR может играть ключевую роль в развитии опухолевого процесса, в

снижении плотности костей, в повышенной восприимчивости к инфекциям и аутоиммунным заболеваниям, поскольку он может влиять на действие витамина D на клеточном уровне, включая метаболизм кальция, транскрипцию генов, деление клеток и инициацию иммунологического ответа [76, 158, 337].

Большое количество исследований показало корреляцию между низким уровнем витамина D и рядом различных системных заболеваний [1, 60, 138, 182, 221, 338], например, сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями (включая ишемическую болезнь сердца, застойную сердечную недостаточность [3], кальцификацию клапанов сердца, инсульт, артериальную гипертензию), аутоиммунными заболеваниями (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, рассеянный склероз, болезнь Крона), хроническими болезнями почек и прочими [66].

Регулирование витамином D метаболизма фосфата кальция и ремоделирования костей, а также противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты, регуляция пролиферации и дифференцировки клеток могут существенно повлиять на здоровье полости рта [3, 244, 337, 347]. Ряд исследований и научных экспериментов продемонстрировали связь между низким уровнем витамина D и течением, и частотой рецидивирующего афтозного стоматита (РАС), течением и ответом на лечение плоскоклеточного рака полости рта, тяжестью заболеваний пародонта, процессами остеоинтеграции и ремоделирования кости во время дентальной имплантации [3] и направленной костной регенерации [53, 74, 85, 109, 162, 244, 246, 280, 325, 344, 350].

1.3 Диагностика состояния минеральной плотности костной ткани, уровня витамина D и состояний его недостаточности/дефицита

Остеопороз – системное заболевание, поражающее кости скелета и сопровождающееся снижением их плотности и прочности, что приводит к высокому риску переломов даже при минимальной травме, а также развитию других заболеваний, в том числе в полости рта. По данным Минздрава РФ (2016)

среди лиц в возрасте 50 лет и старше остеопороз выявляется у 34% женщин и 27% мужчин, а частота остеопении составляет 43 и 44% соответственно. Это метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме. В свою очередь, саркопения – прогрессирующее генерализованное заболевание скелетной мускулатуры, ассоциированное с повышением риска неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, физическую инвалидизацию и повышение смертности [9].

Остеопороз является серьезной проблемой общественного здравоохранения, затрагивающей миллионы людей во всем мире и приводящей к значительным экономическим затратам. Этому заболеванию подвержены более 14 миллионов человек в Соединенных Штатах и более 200 миллионов человек во всем мире. По оценкам, каждая третья женщина и каждый пятый мужчина в возрасте 50 лет и старше страдают хрупкими переломами, связанными с остеопорозом. Это тяжелое бремя болезни приводит к ошеломляющим экономическим затратам. В настоящее время ежегодно США выделяют на решение проблемы остеопороза 6,5 трлн долларов, а Канаде и Европе – и эта цифра быстро растет. По прогнозам, ежегодное экономическое бремя США возрастет до 25,3 млрд долларов к 2025 году [116, 198, 242, 271, 303, 309].

В связи с этим возникает острая потребность в расширении и углублении диагностических методов исследования минеральной плотности костной ткани, которую традиционно определяют с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA). Однако, несмотря на большой опыт использования данного метода он имеет свои недостатки, поэтому ему на смену приходит количественная костная компьютерная томография (QCT). Вопрос обоих остается открытым для каждого пациента, так как количество сравнительных исследований эффективности DXA и QCT крайне мало, что требует тщательного анализа литературы [130, 243, 258].

Денситометрия («densitas» – плотность и «metria» – измерение) – количественный метод определения рентгеновской плотности объекта, при котором происходит измерение минеральной плотности костной ткани (МПКТ).

Индивидуальная МПКТ (bone mineral density – BMD) в современной клинической практике сравнивается с референсными значениями данных рентгеновской остеоденситометрии по результатам наиболее распространенной ее методики – двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA, ранее DEXA). Результаты DXA при измерении МПКТ в настоящее время являются «золотым стандартом» неинвазивной диагностики остеопороза [238].

Наиболее информативный метод оценки МПКТ – с использованием T- и Z-критериев [19, 54, 238]. T-критерий представляет собой стандартное отклонение выше или ниже показателя пика костной массы у молодых женщин в возрасте 20–29 лет. Рекомендуемый референсный интервал получен из базы данных третьего Национального исследования состояния здоровья и питания (NHANES, США, 2003–2016) [238].

Международное общество по клинической денситометрии (International Society for Clinical Densitometry – ISCD) рекомендует вместо T-критерия использовать скорректированный по этническому и расовому признаку Z-критерий. Он представляет собой стандартное отклонение от средних показателей, значения которого $-2,0$ и ниже следует интерпретировать как «низкая МПКТ для хронологического возраста» или «ниже ожидаемых по возрасту значений», а выше $-2,0$ – «в пределах ожидаемых по возрасту значений» [238].

Комиссией по соглашению позиций ISCD отмечено, что используемая в медицинской литературе и повседневной клинической работе денситометрическая терминология отличается крайней непоследовательностью. Таким образом, в настоящее время в качестве оптимальных терминов ISCD рекомендовано применение: ДРА (рус.) и DXA (англ.) вместо ДЭРА и ДЕХА соответственно; – T-критерий вместо T критерия, t-критерия или t критерия; – Z-критерий вместо Z критерия, z-критерия или z критерия. Также ISCD предложены показания к применению методики для взрослых людей обоего пола [54, 238].

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) является широко распространенным и доступным методом лучевой диагностики остеопороза. Его особенностью также является низкая лучевая нагрузка (0,03 мЗв), что немаловажно при использовании этого метода в качестве скрининга [130]. При проведении DXA происходит измерение проекционной минеральной плотности костной ткани (в $\text{г}/\text{см}^2$) в исследуемых участках скелета. По разнице коэффициентов поглощения программное обеспечение проводит вычисление трех составляющих тела: минеральной (костной) массы, жировой массы тела (ЖМТ), безжировой массы тела (БМТ) или «тощей массы» – той, что не относится к первым двум (преимущественно мышцы, жидкие среды). Основная цель подобного разделения – высокоточное (погрешность в пределах 0,5%–1%) измерение минеральной (костной) массы [238]. Выбор области исследования определяется возможностью корректного (воспроизводимого) измерения проекционной плотности костной ткани ($\text{г}/\text{см}^2$). Диагностику изменения плотности костной ткани (остеопении, остеопороза) проводят на основании денситометрического исследования в области поясничных позвонков (L1-L4) и проксимального эпифиза бедра (зона Варда) [238].

Количественная костная компьютерной денситометрия (QCT) – метод лучевой диагностики остеопороза, который варьируется от измерения параметров трабекулярной и минеральной плотности кости, к простым измерениям геометрии и структуры и, в конечном счете, созданию модели, основанной на объемной воксельной архитектуре структуры костной ткани. Трехмерное измерение МПК, производимое при QCT, определяет количество минерализованной костной ткани на объем кости ($\text{г}/\text{см}^3$) [22].

В настоящее время существует несколько основных видов QCT:

- выполнение QCT-исследования с использованием специального синхронного фантома;
- выполнение QCT без одновременного использования фантома – то есть применение специального асинхронного фантома;

- QCT-исследование с применением в качестве референсных значений не специальных фантомов, а плотностей собственных тканей (жир, мышцы) [22].

Последние достижения в области лучевой диагностики позволили расширить применение QCT и ее выход за рамки первоначальной функции оценки МПК в области референсных точек скелета. Использование передовых технологий моделирования конечных элементов позволило получать пространственное отображение костной макроархитектоники, что делает QCT перспективным методом ранней диагностики остеопении и остеопороза, а также в оценке степени риска развития перелома костей в дальнейшем. Оба метода лучевой диагностики имеют свои преимущества и недостатки, относительно друг друга. Ниже в Таблице 1 представлен сравнительный анализ обоих методов.

Таблица 1 – Сравнительный анализ DXA и QCT

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA)	Количественная костная денситометрия (QCT)
<ul style="list-style-type: none"> – Метод основан на данных поглощения рентгеновских лучей при разных (двух) энергиях рентгеновского излучения; – оценивается МПК; – позволяет различить общие структурные особенности костной ткани; – позволяют использовать для анализа сканы позвоночника, бедренных костей, предоставлять данные в формате T- и Z-критериев; – наиболее широко применяемая методика. <p><i>Недостаток:</i> На результаты исследования влияют плотностные образования, находящиеся по краям тел позвонков, а также паравертебральных мягких тканях, размер исследуемой кости и положение пациента.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Метод позволяет более точно, чем DXA в ряде случаев (при выраженных изменениях костно-суставной системы) определить МПК; – дает возможность отдельно оценивать компактную и губчатую костную ткань; – позволяют использовать для анализа сканы позвоночника, бедренных костей, предоставлять данные в формате T- и Z-критериев. <p><i>Недостаток:</i> Сопровождается большей, чем DXA лучевой нагрузкой. Отмечается необходимость ежемесячной калибровки со специальным фантомом. Метод является более дорогостоящим в сравнении с DXA.</p>

Показания к применению денситометрических методов, особенности оценки T- и Z- критериев

Как было отмечено ранее, наиболее полную информацию о состоянии МПК ткани можно получить при использовании DXA и QCT. Данные методики также позволяют оценивать соотношение МПК и мягких тканей, например, при проведении курсов химиотерапии при онкологических заболеваниях области головы и шеи [133].

Показанием к проведению денситометрии, согласно Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), является диагноз «Остеопороз» (M80 – МКБ-10) у определенных лиц – вне зависимости от пола и при наличии факторов риска у пациентов от 65 лет, в том числе – при наличии заболеваний и состояний, сопровождающихся нарушением костной массы и ее метаболизма, при приеме лекарственных препаратов, влияющих на остеогенез и прочее [238].

Для диагностики были выделены определенные участки скелета, в которых следует проводить анализ плотности костной ткани: тела поясничных позвонков в заднепередней проекции (L1-L4), проксимальные отделы бедренной кости (шейка и вертел, кроме зоны Варда) – у всех пациентов; предплечье (средняя треть лучевой кости) – при невозможности проведения денситометрии бедра и/или позвоночника, либо интерпретации полученных результатов, при наличии у пациента гиперпаратиреоза, также в случае выраженной избыточной массы тела (выше допустимого для DXA) [175, 238].

Предложенная ВОЗ классификация МПКТ для диагностики остеопороза базируется на результатах одномоментных исследований белых женщин в постменопаузе, в ходе которых выявлена тесная корреляция между МПКТ, измеряемой с помощью DXA, и риском переломов по фактору FRAX (Fracture risk assessment tool) на протяжении жизни [54].

В других популяциях взаимосвязь между МПКТ и риском развития переломов по данным других исследований была не столь очевидна. Поэтому достоверность постановки диагноза «Остеопороз» на основании анализа только T-критерия значительно ниже, чем при учете обоих критериев, что, в дальнейшем

учитывалось в рекомендациях ISCD по диагностике остеопороза у женщин в пре- и постменопаузе, также у мужчин и детей [238].

При наличии остеопении или остеопороза у пациентов зачастую диагностируют и другую патологию. Например, заболевания, связанные с нарушением обменных процессов, как правило, влекут за собой поражение тканей пародонта с последующей частичной потерей зубов [34, 78, 284].

По этой причине применение такого высокоэффективного метода восстановления зубных рядов, как дентальная имплантация, может быть ограничено у пациентов с дисбалансом минерального обмена из-за риска отторжения имплантатов. Становится очевидной необходимость использования дополнительных методов обследования, в том числе DXA и QCT, при подготовке данной категории пациентов к последующему оперативному вмешательству, так как вовремя проведенное корректное лечение в дальнейшем повысит шанс успешной дентальной имплантации [305].

В дополнение к денситометрии костей общие анализы крови и мочи могут предоставить важную информацию об общем состоянии здоровья человека и любых сопутствующих состояниях, которые могут способствовать развитию остеопороза. Эти маркеры особенно полезны для выявления метаболических заболеваний костей, поскольку они могут предоставлять информацию, не полученную непосредственно при измерении плотности кости [116]. Если показано дополнительное тестирование, то можно измерить набор маркеров костного обмена (BTM). BTM-тестирование выявляет пептиды, образующиеся в процессе формирования и деградации костного матрикса. Примеры маркеров костеобразования включают щелочную фосфатазу (ALP) и остеокальцин (OC), которые количественно определяют активность остеобластов. Следует отметить, что ALP обладает низкой чувствительностью и специфичностью при метаболических нарушениях костной ткани, поскольку он секретируется различными тканями, включая печень, кости и плаценту [61, 243]. Напротив, существуют BTM, специфичные для костной резорбции. Маркеры деградации, такие как пиридинолин (Pir) и дезоксипиридинолин (Dpir), являются косвенными

показателями активности остеокластов. Наиболее часто измеряемыми маркерами резорбции в клинической практике для диагностики остеопороза являются С-концевой телопептид коллагена I типа (ICTP), β -CrossLaps (β -CTX) и N-концевой телопептид коллагена I типа (NTX) [168]. Для оценки будущего риска переломов у пациента было разработано несколько алгоритмов [289].

Наиболее часто используемым алгоритмом в США является инструмент оценки риска переломов (FRAX). FRAX и другие подобные алгоритмы позволяют оценить 10-летний риск серьезных остеопоротических переломов с хрупкостью (позвоночника, бедра, дистального отдела лучевой кости или проксимального отдела плечевой кости) [289]. Клинические факторы риска, которые используются в этих алгоритмах прогнозирования, включают возраст, пол, предшествующий остеопоротический перелом в анамнезе, МПК шейки бедра, индекс массы тела (ИМТ), прием глюкокортикоидов, историю переломов бедра у родителей, вторичные причины остеопороза, историю курения и употребление алкоголя [243, 289].

DentalSCOPE. Наряду с уже известными методиками определения МПКТ проводятся разработки новых более эффективных систем обнаружения остеопороза в каждом отдельном случае. В последние годы было разработано программное обеспечение с искусственным интеллектом (ИИ) “DentalSCOPE” для определения плотности альвеолярной кости на основе плотности изображения интраоральной рентгенографии. Оно основано на оценке плотности альвеолярной кости у пациентов с остеопорозом при приеме антирезорбтивных препаратов перед удалением зуба с помощью DentalSCOPE [321]. Система имела специальный индикатор рентгеновского луча, в который был встроен специальный эталонный объект с карбонатом кальция, автоматически измеряла плотность изображения эталонного объекта и вычисляла значение минеральной плотности произвольной интересующей области с помощью программного обеспечения искусственного интеллекта (ИИ). Компьютерная программа представляет собой систему компьютерной диагностики (CAD) для интраоральной рентгенографии и полезна для предварительного скрининга остеопороза в стоматологической практике.

Апробация данной системы с успехом проведена в случае диагностики ЛАОНЧ. Диагноз ЛАОНЧ в настоящее время основывается только на клинических параметрах [64]. Мультимодальные изображения, такие как панорамная рентгенография [112] конусно-лучевая компьютерная томография [95] скintiграфия, мультidetекторная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография [99, 110, 262, 225] и однофотонная эмиссионная компьютерная томография [228, 236, 297, 298, 300, 321] полезны для выявления и оценки ЛАОНЧ. Однако, насколько известно, плотность альвеолярной кости пациентов с остеопорозом мало представлена в литературе.

Японскими учеными Prof. Ichiro Ogura и др. (2022) на базе клиники института Department of Oral and Maxillofacial Radiology, School of Life Dentistry at Niigata, The Nippon Dental University были проведены диагностические исследования на 5-ти пациентках с остеопорозом, которым перед удалением зуба назначали антирезорбтивные препараты. Эти исследования проводились с ноября 2021 по декабрь 2021 года и были проанализированы с использованием плотности альвеолярной кости на основе изображения плотности интраоральной рентгенографии с использованием программного обеспечения искусственного интеллекта DentalSCOPE. Внутриротовую рентгенографию проводили с помощью интраорального рентгеновского аппарата (Heliodent Plus; Sirona Dental Systems, Токио, Япония), а компьютерную рентгенографию выполняли с помощью визуализирующей пластины и сканера (VistaScan; YOSHIDA, Токио, Япония) в соответствии с протоколом [321]. Плотность альвеолярной кости на основе плотности изображения интраоральной рентгенографии анализировали с использованием коммерчески доступного программного обеспечения (DentalSCOPE; Media Co, Токио, Япония) в соответствии с протоколом [321].

Плотность альвеолярной кости вокруг удаленного зуба сравнивали с литической и склеротической реакцией кости с противоположной стороны как нормальной области. Всем пациентам был поставлен диагноз остеопороза и проведено его лечение в других больницах.

В результате эксперимента ученые оценили плотность альвеолярной кости пациентов с остеопорозом при приеме антирезорбтивных препаратов перед удалением зуба с помощью DentalSCOPE и доказали, что DentalSCOPE может быть полезен для оценки плотности альвеолярной кости пациентов с остеопорозом.

Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) является одним из основных параметров прочности кости, и оценка важна для диагностики остеопороза. Системы двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии обеспечивают точные методы оценки МПК [77].

Nakamoto T. et al в 2008 году [232] продемонстрировали (a computer-assisted detection (CAD) CAD-систему, основанную на математической морфологии, для выявления женщин в постменопаузе с низким МПК скелета или остеопорозом. Их результаты показали, что система CAD, применяемая для панорамной рентгенографии, может быть полезна для выявления женщин в постменопаузе с низкой МПКТ скелета или остеопорозом. Kavitha MS и соавтор [113] указали на CAD-систему для непрерывного измерения ширины нижней кортикальной области нижней челюсти на панорамной рентгенографии и оценки эффективности системы при выявлении женщин в постменопаузе с низкой МПКТ скелета. Они пришли к выводу, что их CAD-система была полезной процедурой при сортировочном скрининге на остеопороз. Однако в области стоматологии важно разработать простой метод анализа МПКТ с помощью интраоральной рентгенографии, поскольку интраоральная рентгенография широко признана ценным диагностическим инструментом при стоматологических заболеваниях. Резюмируя результаты, пусть и немногочисленных исследований, ученые пришли к выводу, что DentalSCOPE был бы полезен для наблюдения за пациентом MRONJ, до и послеоперационного обследования зубных имплантатов и скрининга остеопороза в стоматологической практике [63].

Признание глобального масштаба дефицита витамина D привело к экспоненциальному росту тестирования витамина D [322, 341, 274] и исследовательской деятельности, которая привела к новому пониманию метаболизма витамина D при различных состояниях [100, 102, 165, 255, 367].

Сегодня хорошо известно, что витамин D обладает плеiotропными эффектами, которые выходят далеко за рамки метаболизма кальция и фосфатов [367]. Например, витамин D модулирует врожденный и адаптивный иммунитет, рост и дифференцировку клеток, сердечно-сосудистую функцию и гормональное действие [223, 367]. Кроме того, дефицит витамина D связан с широким спектром клинических состояний, включая сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания, нервно-психические заболевания и эндокринопатии [223, 367]. Существенный прогресс также был достигнут в анализе метаболитов витамина D и связанных с ними биомаркеров, таких как белок, связывающий витамин D (VDBP). Масс-спектрометрические методы способны измерять несколько метаболитов витамина D параллельно [217, 286, 324]. Недавно Дженкинсон и соавт. разработали метод, который позволяет измерять 13 различных метаболитов витамина D, включая 25 (ОН) D, 24,25 (ОН)2D и 1,25 (ОН) 2D [286]. Хотя этот метод довольно сложный, параллельное измерение 25 (ОН)D и 24,25 (ОН)2D может быть легко выполнено с помощью жидкостной хроматографической тандемной масс-спектрометрии с использованием стандартных приборов. Несколько групп предположили, что параллельное измерение этих двух метаболитов дает ценную информацию не только о 25 (ОН)D [111, 124, 285, 287]. Недавно эта разработка была признана DEQAS, программой внешней оценки качества витамина D. Однако клинические рекомендации по-прежнему единодушно рекомендуют оценивать статус витамина D путем измерения уровня 25 (ОН) D.

Концентрацию 25 (ОН)D можно оценивать как в сыворотке, так и в плазме с аналогичными результатами [371]. Низкая биологическая вариабельность [276, 287] в сочетании с довольно высокими концентрациями в диапазоне нМ и длительным периодом полураспада *in vitro* делают 25 (ОН) D надежным биомаркером, который может быть надежно измерен клиническими лабораториями [172, 217, 363]. Недавнее исследование, проведенное в Дании, показало, что период полувыведения *in vivo* зависит от индивидуальной концентрации 25 (ОН)D и полиморфизма rs2228570 гена рецептора витамина D (VDR) [311]. У лиц с

начальной концентрацией 25 (ОН) D от 68 до 213 нмоль / л средний период полувыведения составлял 89 дней, тогда как более низкие концентрации были связаны с периодом полувыведения от 149 до 199 дней. Более длительный период полураспада при более низких концентрациях 25 (ОН) D может быть вызван мобилизацией запасов, изменением катаболизма или усилением всасывания в кишечнике. Кроме того, полиморфизм rs2228570 гена VDR может объяснить до 88% наблюдаемых вариаций, при этом генотип GG имеет период полураспада на 120 дней короче, чем генотип AA / AG. Исследования стабильности показали, что 25 (ОН) D стабилен в цельной крови в течение 24 часов при хранении при комнатной температуре (RT) [94]. Кроме того, хранение сыворотки в течение 72 часов при RT или в холодильнике при температуре 6 ° C оказывает незначительное воздействие на 25 (ОН) D. О хорошей краткосрочной стабильности 25 (ОН) D в сыворотке крови при RT также сообщили Zelzer S. и соавт. [285].

Кроме того, температура центрифугирования не оказывает существенного влияния на концентрацию 25 (ОН)D [62]. Важно отметить, что образцы сыворотки и плазмы для измерения уровня 25 (ОН) D всегда следует хранить в темном месте. Хотя кратковременное ультрафиолетовое облучение оказывает незначительное влияние на концентрацию 25 (ОН) D, длительное пребывание на солнце снижает концентрацию 25 (ОН) D более чем на 50% [62].

25 (ОН) D является сложным анализируемым веществом из-за его сильного связывания с VDBP и другими носителями, необходимости измерения 25 (ОН) D₂ и 25 (ОН) D₃ эквивалентным способом, сосуществования множества химически родственных молекул, которые могут вступать в перекрестную реакцию, и общих матричных эффектов, таких как гетерофильные антитела или изменения в составе белка [172, 363]. Медицинские лаборатории используют различные методы измерения 25 (ОН)D в сыворотке и плазме крови с использованием автоматизированных иммуноанализов, наиболее часто используемых ELISA и LC-MS / MS. Радиоиммунологический анализ (RIA) и высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) широко использовались в прошлом, но из-за широкого спектра альтернатив в современной практике они играют незначительную роль.

Многочисленные лаборатории признали внутреннюю изменчивость автоматических иммунологических анализов и перешли на LC–MS / MS с ионизационным электрораспылением [70] в качестве золотого стандарта количественного определения 25 (ОН) D. Эта технология подходит для анализа образцов сыворотки, гепарина и ЭДТА [123] и позволяет точно измерять 25 (ОН) D₂ и 25 (ОН) D₃. В настоящее время 20% всех участников программы DEQAS используют LC–MS / MS для измерения уровня 25 (ОН)D. Группа указанных методов исследования неизменно хорошо идентифицирует целевые значения и нивелирует влияние других метаболитов витамина D и матриксных эффектов.

Однако следует упомянуть, что методы LC–MS / MS для измерения 25 (ОН)D также имеют недостатки, такие как полуручная подготовка образца и необходимость использования дорогостоящего оборудования и опытного персонала. Кроме того, они пока не подходят для широкого применения. Тем не менее, первые полностью автоматизированные решения уже доступны [62].

Скрининг витамина D. Эпидемиологические исследования задокументировали высокую распространенность дефицита витамина D во всем мире [92]. Данные из Европы показали, что концентрации 25 (ОН) D ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л) и ниже 12 нг / мл (30 нмоль/л) наблюдаются у 40,4% и 13,0% населения в целом, соответственно [349]. Таким образом, существует огромный разрыв между рекомендациями обществ по питанию относительно рекомендуемого потребления с пищей, а также целевых концентраций 25 (ОН) D и фактической ситуацией, задокументированной в крупных обследованиях населения [117]. Поэтому для улучшения статуса витамина D среди населения в целом необходимы действия общественного здравоохранения, но при этом необходимо учитывать региональные различия в статусе витамина D, связанные с такими факторами, как широта, генетика, образ жизни, состав тела или потребление с пищей [234, 351].

Первичным медицинским обследованием, направленным на выявление заболевания или предрасположенности к нему на раннем этапе, является скрининг. Однако влияние программы скрининга дефицита витамина D среди населения в

целом пока не выявлено, поэтому фактических данных недостаточно, чтобы сбалансировать пользу и вред такого скрининга [87, 275].

Соответственно, в настоящее время неоправданно рекомендовать общий скрининг на дефицит витамина D путем измерения концентрации 25 (ОН) D у всего населения в целом. Тем не менее, учитывая, что определенные группы лиц или пациентов особенно склонны к дефициту витамина D и / или могут получить особую пользу от приема витамина D, учеными было предложено, в соответствии с сообществом эндокринологов, учитывать общую концентрацию 25 (ОН) D в сыворотке крови [3], то есть сумму 25 (ОН) D₃ и 25 (ОН) D₂, которая является общепринятым маркером для оценки уровня витамина D, поскольку она наилучшим образом отражает поступление витамина D из всех различных источников, то есть эндогенный синтез витамина D в коже, диету, пищевые добавки и мобилизацию из тканевых запасов. Предыдущие сообщения об относительно высокой межанализовой и межлабораторной вариабельности показателей 25 (ОН)D подчеркивают необходимость стандартизации анализов и обеспечения лабораторного качества [356]. У пациентов с дефицитом витамина D и некоторыми сопутствующими патологиями, например, заболеваниями костей, следует рассмотреть возможность измерения дополнительных лабораторных показателей, включая сывороточный кальций, фосфат, щелочную фосфатазу, паратиреоидный гормон (ПТГ), креатинин (для расчета расчетной скорости клубочковой фильтрации) и магний, поскольку эти лабораторные показатели могут быть полезны для дальнейшей диагностики и лечения пациентов данной категории. Однако измерение, например, сывороточного кальция и креатинина [3] также рекомендуется пациентам с концентрацией 25 (ОН) D выше 100 нг / мл (250 нмоль / л), поскольку избыток / токсичность витамина D может привести к гиперкальциурии, за которой следует гиперкальциемия, потенциальное острое заболевание почек и кальцификация сосудов. Однако гиперкальциемия обычно не возникает при концентрации 25 (ОН) D ниже 150 нг / мл (375 нмоль / л) [362].

Практически нет противопоказаний для коррекции дефицита витамина D с помощью добавок витамина D (например, конкременты в почках сами по себе не

являются противопоказанием) [3], за исключением редких состояний с повышенной чувствительностью к лечению витамином D, таких как наследственный дефицит 24-гидроксилазы [176]. Это редкое генетическое заболевание, при котором нарушается катаболизм метаболитов витамина D, что приводит к гиперкальциемии, низким концентрациям ПТГ и относительно высоким концентрациям 25 (ОН) D в сыворотке крови наряду с повышенным риском нефролитиаза [176]. При подозрении на такое заболевание измерение уровня 24,25-дигидроксивитамина D в специализированной лаборатории помогает в постановке диагноза, поскольку высокое соотношение 25 (ОН) D к 24,25-дигидроксивитамина D указывает на это заболевание, что дополнительно подтверждается генетическими анализами [176]. Классификация уровня витамина D и его терминология в соответствии с концентрацией 25 (ОН) D остаются спорным вопросом в научной литературе [83, 105, 174]. Необходимо признать, что это индивидуальный переход от дефицита витамина D к его достаточному и оптимальному уровню, а также к токсичности витамина D. Также следует иметь в виду, что общая классификация уровня витамина D не может учитывать различия в индивидуальной чувствительности к воздействию витамина D, которые могут быть обусловлены генетическими полиморфизмами, эпигенетическими факторами или факторами питания (например, уровнем магния), а также сопутствующими заболеваниями или лекарственными препаратами [73, 91, 105, 107, 365, 366].

1.4 Влияние витамина D3 на развитие и течение соматических заболеваний

Недавние обсервационные исследования и мета-анализы показали, что диагностирование ряда распространенных заболеваний, включая эндокринные, аутоиммунные и хронические, и даже прогрессирование рака, было основано на определении концентрации витамина D в плазме крови. Было доказано, что клетки иммунной системы (В-клетки, Т-клетки и антигенпрезентирующие клетки) способны продуцировать активный метаболит кальциферола (вещество, обладающее иммуномодулирующими свойствами), что возможно благодаря

экспрессии гена 1 α -гидроксилазы (CYP27B1). Кроме того, экспрессия рецептора витамина D (VDR) [1, 338] на поверхности клетки указывает на то, что эта молекула локально участвует в иммунном ответе, что подтверждено доказанной связью между полиморфизмами генов VDR или CYP27B1 и патогенезом ряда аутоиммунных заболеваний [129, 170].

Эндокринные патологии. Дефицит витамина D связан с многочисленными патологиями, включая нарушения работы эндокринной системы. Чтобы представить роль витамина D в патофизиологии некоторых эндокринных заболеваний, аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (болезни Хашимото и Грейвса), сахарного диабета и ожирения, а также то, может ли его прием влиять на исход этих заболеваний, было проведено довольно много экспериментальных и клинических исследований. Их результаты доказывают, что витамин D участвует в патогенезе различных эндокринных заболеваний: первичный гиперпаратиреоз, диабет 1 типа (СД1), диабет 2 типа (СД2), аутоиммунный тиреоидит, заболевания надпочечников и синдром поликистозных яичников [58, 223, 339].

Установлено, что дефицит витамина D часто встречается при эндокринных заболеваниях, и его своевременный прием восстанавливают нормальные показатели. При болезни Хашимото дефицит витамина D коррелирует с более высоким титром антител против тиреопероксидазы (ТРО) и объемом щитовидной железы, а в некоторых исследованиях прием витамина был связан со снижением уровня антител. В других исследованиях прием препаратов снижал уровень ТТГ. При болезни Грейвса наблюдалась значительная корреляция между уровнем витамина D и объемом щитовидной железы в зависимости от степени экзофтальма. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа прием витамина D₃ приводил к некоторому улучшению индекса НОМА-IR и HbA1c. Таким образом, дефицит витамина D широко распространен при эндокринных заболеваниях, и его прием в качестве добавки, по-видимому, оказывает множественный положительный эффект [115].

Одним из основных результатов является то, что витамин D ингибирует синтез некоторых воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL)-1, IL-6, IL-8, IL-12 и фактор некроза опухоли (TNF)- α .

Из-за снижения экспрессии белков главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II [25], костимулирующих элементов и IL-12 адекватные уровни витамина D подавляют дифференцировку дендритных клеток и созревание этих клеток [190].

Другой аспект заключается во влиянии витамина D на активность регуляторных Т-клеток, что приводит к снижению зависящего от Т-клеток иммунного эффекта при аутоиммунных заболеваниях. В частности, Т-клетки и В-клетки реагируют на антигены щитовидной железы [28] у лиц, генетически восприимчивых, и это может спровоцировать развитие гипертиреоза. Сывороточный уровень 1,25 (ОН) 2-витамина D₃ < 20 нг/мл коррелировал с повышенным синтезом аутоантител к щитовидной железе, таких как анти тиреоидная пероксидаза (ТРОАб) и анти тироглобулин (ТgАб) [296].

Витамин D имеет важное влияние на нарушения обмена веществ. Имеются различные доказательства улучшения метаболического профиля у пациентов, получающих добавки витамина D, особенно за счет снижения липидов – общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и других параметров, таких как гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}), наряду со значительным снижением показателя инсулинорезистентности – НОМА–IR – у пациентов с СД2. Метаболизм витамина D был обнаружен в различных типах клеток, включая β -клетки поджелудочной железы и эффекторы, чувствительные к инсулину – адипоциты. Витамин D накапливается в адипоцитах, которые, в свою очередь, вырабатывают значительный источник адипокинов и цитокинов, способствующих системному воспалению. Хорошо известно, что пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени и с висцеральным ожирением подвержены риску развития СД2 и испытывают острый дефицит витамина D, что, в свою очередь, делает их уязвимыми перед различными инфекциями [231].

На основании вышеизложенного возможно предположить, что витамин D можно использовать, как дополнительное терапевтическое средство при сахарном диабете и у пациентов с ожирением [96, 98, 230, 353].

Сердечно-сосудистая система. На протяжении долгого времени считалось, что единственной ролью витамина D в физиологии является регуляция обмена кальция и фосфатов. Однако около 40 лет назад начали проводить исследования, в которых изучали потенциальную пользу добавок витамина D для здоровья сердечно-сосудистой системы. Более того, открытие VDR и 1α -гидроксилазы во внекостных тканях указало на дополнительные физиологические роли витамина D, помимо его хорошо известной участия в минеральном гомеостазе. Эпидемиологические данные указывают на то, что дефицит витамина D у людей связан с артериальной ригидностью, гипертонией, гипертрофией левого желудочка и эндотелиальной дисфункцией у пациентов с хроническим заболеванием почек, а также у нормальных людей, укрепляя веру в то, что витамин D играет защитную роль при сердечно-сосудистых заболеваниях и что он может снизить риск сердечной недостаточности [3, 328, 336].

Экспрессия VDR и 1α -гидроксилазы в сердечно-сосудистой системе. Walters M.R. et al (1986) был впервые идентифицировали рецептор витамина D в тканях сердечно-сосудистой системы в препаратах хроматина с низким содержанием солей в нормальных сердцах крыс, что нашло подтверждение и в дальнейших исследованиях [163].

Демонстрация присутствия специфического рецептора витамина D в сердце выявила прямую роль витамина D в поддержании сердечно-сосудистой функции. В сердце VDR экспрессируется в кардиомиоцитах желудочков, а также в фибробластах [86, 193].

Кроме того, экспрессия VDR была обнаружена в культивируемых эндотелиальных клетках аорты крупного рогатого скота и эндотелиальных клетках, выстилающих аорту крысы [269]. Позже это было подтверждено на эндотелиальных клетках венул и капилляров в биоптатах кожи человека методом иммуногистохимии. Кроме того, культивируемые кардиомиоциты крыс и

фибробласты сердца также экспрессируют 1α -гидроксилазу на уровне мессенджерной РНК (мРНК) и белка [86], а локальная продукция $1,25$ (ОН) $2D$ из меченого субстрата 25 (ОН) D наблюдалась как в эндотелиальных, так и в гладкомышечных клетках сосудов *in vitro* [3, 318]. Было отмечено, что экспрессия VDR повышалась, когда кардиомиоциты подвергались гипертрофическим стимулам (эндотелин) *in vitro* и *in vivo* после лечения изопротеренолом [86].

Таким образом, имеются убедительные доказательства экспрессии как VDR, так и 1α -гидроксилазы в сердце и кровеносных сосудах [245].

Однако менее ясно, какова молекулярная функция передачи сигналов витамином D в этих тканях и существует ли аутокринная и паракринная регуляция местного производства $1,25$ (ОН) $2D$.

Гипертония. Наблюдение связи между высоким артериальным давлением и уровнем 25 (ОН) D явилось основным направлением в рассмотрении участия витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и было описано в исследованиях Rostand S.G. (1989).

Гипертония является серьезной угрозой здоровью человека в системе общественного здравоохранения, ведущей к риску развития инфаркта миокарда, сердечной и почечной недостаточности и инсульта. В большинстве случаев этиология гипертонии неизвестна. Несмотря на прием множества антигипертензивных препаратов, пациенты все еще испытывают трудности с ее регулированием. Около 20% пациентов страдают резистентной гипертонией [3, 302].

Дисфункция эндотелия способствует развитию гипертонии. Экспериментальные исследования подтверждают роль витамина D в регуляции функции эндотелия. Одним из предложенных механизмов действия является активация ренин–ангиотензин-альдостерона (РААС). Сообщалось, что у мышей с глобальным нокаутом VDR повышается кровяное давление и развивается гипертрофия сердца из-за повышенной экспрессии ренина и последующей активации RAAS [318].

Параллельно другими учеными Andrukhova, O. et al. (2014) было обнаружено, что передача сигналов витамином D регулирует сосудистый тонус, о чем свидетельствует повышение систолического и пульсового давления, а также изменение содержания коллагена и эластина у пожилых животных с нокаутом global VDR на спасательной диете (в пищу были добавлены кальций, фосфат и лактоза) независимо от активации RAAS [354, 361]. Взятые вместе, данные экспериментальных исследований на мышах с глобальным и условным нокаутом VDR подтверждают роль передачи сигналов витамина D в регуляции сосудистого тонуса путем усиления активности eNOS. Хроническое лечение крыс со спонтанной гипертензией 1,25 (OH)2D приводило к снижению уровней активных форм кислорода (АФК) и мРНК циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и экспрессии белка [3, 86].

Следовательно, другим механизмом, с помощью которого витамин D может модулировать сосудистый тонус, является снижение уровня ЦОГ-1 в эндотелии, тем самым снижая выработку эндотелиальных контракторных факторов [150].

Однако в других крупных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях VIDA и витамина D для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (VINDICATE) роль витамина D в лечении гипертензии была поставлена под сомнение, так как не наблюдалось столь выраженного положительного влияния на систолическое или диастолическое артериальное давление после приема высоких доз витамина D [3, 362, 364].

Тем не менее, основываясь на экспериментальных данных, сигнальный путь витамина D, очевидно, важен для регуляции сосудистого тонуса. Но в настоящее время неясно, могут ли аналоги витамина D использоваться в качестве фармакологических средств для лечения гипертензии.

Атеросклероз. На образование атеросклероза влияют как генетические факторы, так и факторы окружающей среды. Наиболее распространенными факторами, способствующими развитию этого состояния, являются гипертензия и повышенный уровень липопротеидов низкой плотности в крови. В результате экспериментальных и клинических исследований было выявлено, что патогенез

атеросклероза может быть смодулирован передачей сигналов витамином D, которая может влиять на патофизиологию атеросклероза посредством модуляции воспалительной реакции путем снижения экспрессии TNF α , IL-6, IL-1 и IL-8 в изолированных моноцитах крови [59, 343].

Подавление IL-6 приводит к снижению синтеза С-реактивного белка острой фазы воспаления (CRP). Концентрации СРБ в сыворотке крови связаны с атеросклерозом и служат предиктором сердечно-сосудистых событий [131, 367]. Было показано, что дефицит витамина D ускоряет прогрессирование ишемической болезни сердца у свиней путем усиления активации ядерного фактора-kB (NF-kB), при этом косвенно поддерживая противовоспалительную роль витамина D [343]. Образование пенистых клеток, происходящих из макрофагов, является признаком прогрессирования атеросклероза. Было показано, что витамин D уменьшает накопление холестерина в макрофагах и поглощение ЛПНП в атеросклеротических бляшках [358].

Кроме того, он модулирует экспрессию тромбомодулина и тканевого фактора в моноцитах, влияя на агрегацию тромбоцитов и тромбогенную активность В исследовании Nakagawa et al. (2005) 1,25 (ОН)₂D снижал экспрессию матриксной металлопротеиназы (ММП)-2 и ММП-9 в культуре клеток, тем самым, возможно, предотвращая дестабилизацию бляшек, разрыв просвета и тромбоз [49].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ИМ, в котором изучалось острое воздействие ежедневных добавок витамина D на молекулы адгезии и провоспалительные цитокины, ежедневное введение 4000 МЕ в течение пяти дней влияло на некоторые маркеры воспаления, такие как CRP и IL-6, тогда как другие маркеры оставались неизменными. У пациентов с ишемической болезнью сердца еженедельный прием эргокальциферола не приводил к значительному улучшению показателей сосудистой или эндотелиальной функции через 12 недель [210]. Тем не менее, у пациентов с ИМ в анамнезе две высокие дозы (100 000 МЕ) холекальциферола, не оказывая влияния на кровяное давление или уровень холестерина, значительно влияли на уровень СРБ [84]. Кроме того, оценка SYNTAX была значительно снижена после шести месяцев ежедневного приема

кальцитриола, что указывает на то, что 1,25 (ОН)₂D может играть благоприятную роль при ишемической болезни сердца [144].

Клинические и интервенционные исследования по изучению роли передачи сигналов витамином D в патогенезе атеросклероза, разнообразны и порой противоречивы. Однако, основываясь на хорошо установленной роли передачи сигналов витамином D в моноцитах/макрофагах во многих экспериментальных условиях [211, 370] и ключевой роли образования пенистых клеток в патогенезе атеросклероза, можно предположить, что передача сигналов витамином D может оказывать благоприятное воздействие при атеросклерозе посредством противовоспалительного действия.

Сердечная недостаточность. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) обычно развивается как реакция на перегрузку объемом или давлением, например, у пациентов с гипертензией или стенозом аортального клапана, который характеризуется утолщением стенки и увеличением размера камеры. Данная патология сопровождается интерстициальным фиброзом, сердечной дисфункцией и, в итоге, сердечной недостаточностью. Фиброз сердца может быть как реактивным, так и репаративным, так как имеет многофакторное происхождение. Репаративный фиброз возникает при ишемии вследствие повреждения тканей и гибели клеток. Клетки замещаются рубцом. Реактивный фиброз возникает в интерстиции и вокруг кровеносных сосудов без значительной потери кардиомиоцитов [207]. Увеличение содержания компонентов внеклеточного матрикса в сердце приводит к уплотнению стенок и функциональным нарушениям, что в итоге приводит к сердечной недостаточности. Данные ряда экспериментальных исследований подтверждают антифиброзную и антигипертрофическую роль витамина D, и они предполагают, что передача сигналов витамином D играет благоприятную роль в сердечной дисфункции, гипертрофии и фиброзе [47, 368].

В процессе лечения 1,25 (ОН)₂D *In vitro* произошло снижение экспрессии профибротического гена и отложение коллагена в мультипотентных мезенхимальных стволовых клетках [72]. Кроме того, Chen и коллеги обнаружили, что специфический недостаток VDR в кардиомиоцитах вызывает ГЛЖ у мышей

при нормальных условиях покоя, а также после семидневной инфузии изопротеренола по сравнению с контролем. Однако последние авторы не наблюдали изменений в интерстициальном фиброзе. Было высказано предположение, что антигипертрофическая роль передачи сигналов VDR в сердце основана на подавлении пути кальциневрин / NFAT / MCIP 1 [314]. Кроме того, данные *in vitro* свидетельствуют о том, что передача сигналов витамином D может улучшать сокращение и расслабление кардиомиоцитов. У крыс, чувствительных к соли Dahl, введение парикальцитола снижало массу ЛЖ, толщину задней стенки и конечное диастолическое давление [86].

Эпидемиологические исследования показали, что дефицит витамина D широко распространен у субъектов, страдающих ишемической болезнью сердца или сердечной недостаточностью [264]. Более низкие концентрации 25 (ОН) D независимо ассоциировались с повышенным риском смертности от всех причин и повторной госпитализации при сердечной недостаточности во многих обсервационных исследованиях. Кроме того, было обнаружено, что витамин D является предиктором снижения выживаемости у пациентов с сердечной недостаточностью [352].

В совокупности, несмотря на данные экспериментальных исследований о том, что передача сигналов витамином D оказывает защитный эффект против развития ГЛЖ, требуется значительное расширение доказательной базы о пользе витамина D при приеме его пациентами с точки зрения сердечно-сосудистого здоровья в общей популяции [207].

Другое крупное рандомизированное исследование J.V. Mendelian (2016) не выявило связь между статусом витамина D и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [227, 265].

Недавно проведенные масштабные интервенционные исследования vitamin D и omega 3 trial (VITAL) и vitamin D assessment study (ViDA) не смогли продемонстрировать благоприятное влияние добавок витамина D на сердечно-сосудистые заболевания [136, 142, 290, 362].

Тем не менее, исследования на животных предоставили убедительные доказательства в пользу важной роли передачи сигналов витамином D в сердечно-сосудистой системе, тем самым расширив понимание роли витамина D в комплексном лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как гипертония, атеросклероз, сердечная недостаточность [28], и найти потенциальные объяснения большим расхождениям между результатами экспериментальных исследований и клинических вмешательств.

COVID-19

Как известно, витамин D связан не только с биологической активностью иммунных систем (врожденной и адаптивной), но и с воспалением. В обсервационных исследованиях была обнаружена обратная зависимость между концентрацией 25-гидроксивитамина D (25 (ОН) D) в сыворотке крови и риском или тяжестью коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) [92]. На основании этих исследований было предложено несколько механизмов роли витамина D при COVID-19, включая модуляцию иммунных и воспалительных реакций, регуляцию ренин–ангиотензин–альдостероновой системы и участие в метаболизме глюкозы и сердечно-сосудистой системе [156].

Пациенты с COVID-19 предрасположены к тяжелым исходам не только из-за гипервоспалительного синдрома, но и по причине ранее существовавшим нарушениям метаболизма глюкозы и сердечно-сосудистым заболеваниям, которые, по всей вероятности, могут быть связаны с низкими концентрациями 25 (ОН) D [153]. Это подтвердили некоторые рандомизированные контролируемые исследования: добавки витамина D полезны для снижения положительной РНК коронавируса 2 с тяжелым острым респираторным синдромом, но не для снижения госпитализации в отделения интенсивной терапии или смертности от всех причин у пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести. Текущие данные свидетельствуют о том, что прием добавок с витамином D для поддержания концентрации 25 (ОН) D в сыворотке крови на уровне не менее 30 нг / мл (предпочтительный диапазон 40-60 нг / мл) может помочь снизить риск COVID-19 и его тяжелых исходов, включая смертность [181].

Несмотря на необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении, разумно рекомендовать добавки витамина D людям с дефицитом витамина D во время пандемии COVID-19 в соответствии с международными руководящими принципами [178].

Существует значительная корреляция между факторами риска дефицита витамина D и COVID-19, включая пожилой возраст, ожирение, темный оттенок кожи, принадлежность к определенным этническим группам или проживание в северных широтах [114, 200, 276].

Эти факторы в значительной степени связаны с повышенной заболеваемостью и смертностью у пациентов с COVID-19 [212, 278, 345].

Систематический обзор Benskin L.L. (2020) показал, что низкие концентрации 25 (ОН) D в сыворотке крови были связаны с повышенной смертностью и тяжестью COVID-19 [80]. Таким образом, дефицит витамина D, по-видимому, связан с тяжелыми исходами COVID-19. В другом контексте в нескольких исследованиях изучалось, могут ли добавки витамина D снизить восприимчивость или тяжесть COVID-19. В пилотном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), включавшем 76 пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, пероральный прием высоких доз кальцифедиола (25 (ОН) D₃; 0,532 мг в день поступления и 0,266 мг на 3-й и 7-й дни и еженедельно после этого) сократил количество госпитализаций в отделение интенсивной терапии (ОРИТ) (Entrenas Castillo M., 2020). В другом исследовании РНК-положительных пациентов с SARS-CoV-2 в Индии у 10 (63%) участников группы вмешательства и у 5 (21%) в контрольной группе РНК-негативных пациентов с SARS-CoV-2 после приема 60 000 МЕ витамина D₃ (холекальциферола) в течение 14 дней ($P < 0,018$) [263].

Эти данные свидетельствуют о том, что достаточный уровень витамина D может оказывать защитное действие против COVID-19.

При изучении патофизиологических взаимосвязей между витамином D и COVID-19 был выявлен следующий механизм его активности. Витамин D синтезируется в коже после воздействия ультрафиолетового излучения группы В

или получается из продуктов питания и пищевых добавок. Он последовательно подвергается 25- и 1 α -гидроксилированию в печени и почках соответственно, тем самым превращаясь в 1,25-дигидроксивитамин D (1,25 (OH)₂D), свою биологически активную форму [189]. Витамин D и его метаболиты могут влиять на инфекцию SARS-CoV-2 и тяжесть COVID-19 несколькими способами. К ним относятся их воздействие на иммунную систему, воспаление, фиброз, РААС, острое повреждение.

Инфекция SARS-CoV-2 вызывает повреждение клеток и тканей и запускает врожденные и адаптивные иммунные реакции [319]. Витамин D связан с иммунологической активностью, регулируя важные компоненты врожденной и адаптивной иммунных систем и воспаление [100]. Таким образом, было предложено несколько механизмов роли витамина D при COVID-19, включая модуляцию иммунных и воспалительных реакций и регуляцию ренин–ангиотензин–альдостероновой системы (РААС) [335, 359]. Учитывая эти плеiotропные эффекты, витамин D может оказывать благотворное влияние на профилактику и лечение COVID-19 [157].

1.5 Влияние витамина D₃ на развитие и течение стоматологических заболеваний

Дентальная имплантация

Наиболее изученным и доказанным эффектом витамина D является регуляция кальций-фосфатного гомеостаза и ремоделирования костной ткани, что реализуется за счет повышения кишечной абсорбции кальция, его реабсорбции в почечных канальцах, подавления синтеза и секреции паратиреоидного гормона, активация остеокластов, увеличение продукции внеклеточного матрикса остеобластами и экспрессии генов остеокальцина, остеопонтинина, кальбиндина и 24-гидроксилазы [3, 108, 147, 188, 326, 348]. Основываясь на этих данных, витамин D может играть существенную роль в регенерации кости после дентальной имплантации и костно-пластических операций.

Сегодня дентальная имплантология развивается быстрыми темпами, и дентальные имплантаты стали надежным способом восстановления потерянных зубов с высокими функциональными и эстетическими результатами. Достижение длительного стабильного функционирования дентальных имплантатов обеспечивается их остеоинтеграцией, которая характеризуется прямой прочной связью кости с поверхностью имплантата при отсутствии фиброзной ткани [12]. Это явление зависит от многих факторов: материала, конструкции и поверхности имплантата, хирургической техники и протокола ортопедического лечения, а также качества кости и регенеративных возможностей организма [3, 52, 127, 128, 131, 184, 323].

Процесс остеоинтеграции дентальных имплантатов, состоящий из нескольких этапов костного ремоделирования, сопровождается активной остеокластической резорбцией недифференцированной костной ткани [5, 36, 79]. Неосетогенез после костнопластических операций происходит путем резорбции трансплантата и замещения его собственной костной тканью пациента [162]. В этих метаболических процессах наряду с остеобластами активную роль играют остеокласты [79].

Поскольку остеоинтеграция дентальных имплантатов зависит от способности кости к регенерации, предполагается [3], что при дефиците витамина D снижается процесс заживления и формирование костной ткани вокруг имплантата [1, 147, 257, 294, 315, 323, 338].

Ученый Fretwurst и др. [348] продемонстрировали два клинических случая раннего отторжения дентальных имплантатов у пациентов с дефицитом витамина D. Оба пациента не сообщали о системных заболеваниях, не курили, не принимали ни наркотиков, ни алкоголя. Клинические условия были одинаковыми, поэтому все имплантаты были установлены с крутящим моментом < 35 Н/см, и была достигнута первичная стабильность. Хирургическая процедура сопровождалась достаточной ирригацией и предписанным хирургическим протоколом. Результаты исследования показывают успешную последующую имплантацию после приема витамина D и восстановление его адекватного уровня в крови [1, 338].

Согласно изложенному отчету Bryce G. и MacBeth N. (2014), тяжелый дефицит витамина D у пациента [3], перенесшего одноэтапную имплантацию, мог способствовать отсутствию остеоинтеграции через пять месяцев после операции и отсутствия приживления дентального имплантата.

В наблюдениях, о которых сообщили Schulze-Späte и др. [162] существует значительная корреляция между повышенным уровнем витамина D в сыворотке и наличием остеокластов вокруг частиц трансплантата во время аугментации. Это может указывать на более выраженную метаболическую активность, которая способствует локальному ремоделированию в области костной пластики [3].

Более того, Amr A.E. et al. (2019) продемонстрировали влияние витамина D, смешанного с ксенотрансплантатами, на аугментацию альвеолярной кости. Статистически значимая разница наблюдалась в ускорении формирования кости и увеличения стабильности имплантата. Преимущества витамина D были продемонстрированы в исследовании Kwiatek J. et al. (2021). Плотность костной ткани вокруг имплантата был значительно выше у пациентов, принимавших в качестве добавки витамин D, что позволило предположить авторам роль данной биомолекулы в качестве потенциального фактора, стимулирующего процесс ремоделирования и рост костной ткани вокруг дентального имплантата [1, 338].

Определение уровня потери костной ткани вокруг дентального имплантата является одним из общепринятых методов оценки долгосрочной успешности его установки и функционирования [25]. Значимая корреляция между количеством маргинальной кости у пациентов с дефицитом витамина D, получавших его и не получавших его, наблюдалась в исследовании Garg P et al. (2020).

Авторы пришли к выводу, что нормальный уровень витамина D в сыворотке может помочь предотвратить риск ранней потери дентальных имплантатов, улучшить остеоинтеграцию и процесс заживления [1, 338].

Однако Javed и соавт. [147] и Voas и соавт. [74] предположили, что влияние уровня витамина D на остеоинтеграцию имплантата все еще остается спорным.

Mangano et al. [188, 213] в своих ретроспективных клинических исследованиях отметили тенденцию к увеличению риска раннего отторжения

дентальных имплантатов у пациентов с тяжелым дефицитом витамина D. Однако доказать связь между этими фактами не удалось, так как не было продемонстрировано статистически значимой разницы.

Успех лечения с помощью дентальных имплантатов определяется как достижением остеоинтеграции, так и здоровьем мягких тканей вокруг имплантата [1, 338]. Так, Piccolotto A et al. (2019) продемонстрировали различия таких показателей, как ширина кератинизированной десны, индекс кровоточивости, глубина зондирования и мезиальный и дистальный уровень альвеолярной кости в зависимости от показателей витамина D. Согласно этому исследованию, добавление витамина D пациентам с дефицитом не показало статистически значимой разницы для клинического состояния тканей вокруг имплантата, а уровень альвеолярной кости был классифицирован как находящийся в пределах успешного результата. Однако стоит учитывать, что реабилитация с применением дентальных имплантатов уже была завершено более чем за год до начала исследования, а прием витамина D длился 2 месяца.

По данным некоторых исследований [213, 267] предоперационный мониторинг уровня 25(OH)D в сыворотке крови и, при необходимости, назначение перорального приема витамина D в течение нескольких недель до хирургического вмешательства могут ускорить процесс заживления и предотвратить раннее отторжение имплантата.

Витамин D может влиять на остеоинтеграцию посредством процессов, связанных с заживлением [1, 338] и краевым ростом мягких тканей, окружающих имплантат, и способствовать снижению риска инфицирования тканей и развития периимплантита [3, 126, 256]. Результаты исследования Acipinar S. et al. (2019) подтвердили значительное снижение уровня 25(OH)D в сыворотке в группе пациентов с периимплантитом по сравнению со здоровой группой сравнения [3].

Слизистая оболочка полости рта

Рецидивирующий афтозный стоматит (РАС) – хроническое заболевание слизистой оболочки полости рта, проявляющееся наличием единичных

болезненных эрозий или язв круглой или овальной формы с некрозом в центре и гиперемией по периферии [3, 190, 208, 307, 346].

Этиология этого заболевания до сих пор неизвестна, но нарушение регуляции иммунного ответа считается фактором риска наряду с генетическими дефектами, местными травмами, эмоциональным стрессом и дефицитом витаминов [192, 244, 360].

Значительная роль витамина D в формировании и функционировании врожденной и приобретенной иммунной системы, его способность влиять на синтез провоспалительных цитокинов, присутствие VDR на макрофагах, дендритных клетках, Т- и В-лимфоцитах может объяснить потенциальную связь его уровня с РАС [53, 109, 301].

По данным нескольких исследований [53, 109, 244, 281], у пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом уровень сывороточного 25 (ОН) D был значительно ниже, чем у здоровых людей того же возраста и пола. По этой причине, например, Ainure Oztekin и Joshkun Oztekin [244] рекомендуют добавки витамина D в качестве поддерживающей терапии у пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом [244]. В рандомизированном клиническом исследовании Bakr Islam [357] было продемонстрировано положительное влияние аппликационного перорального применения витамина D на снижение риска развития мукозита полости рта [3]. Однако в другом исследовании, опубликованном [360] не было выявлено значительных различий в уровнях витамина D в сыворотке крови [3] у пациентов с данным заболеванием по сравнению с относительно здоровыми респондентами.

Заболевания тканей пародонта

Есть ряд исследований, в которых изучали связь уровня витамина D3 и развитие, и степень тяжести заболеваний пародонта.

Пародонтит характеризуется прогрессирующим разрушением аппарата опоры зубов, инициированного дисбактериозом зубного налета биопленки, что в конечном итоге приводит к потере зубов. По оценкам различных популяций совокупная распространенность агрессивного пародонтита во всем мире

составляет 1,6% [166]. Особенно сложны этиологические и способствующие пародонтиту факторы у подростков.

Эти факторы могут быть разной природы: состоящий из генетических компонентов [332], бактериальных компонентов [222], образа жизни (курение, употребление наркотиков и алкоголя), любые другие системные заболевания [252], системные нарушения, такие как нарушения микроэлементов, могут изменить ответ хозяина на бактериальное воздействие и привести к большей предрасположенности к пародонтиту. В этом случае витамин D является незаменимым элементом гомеостаза кальция и иммунной функции. Доказано, что это связано с высокой восприимчивостью полости рта к таким заболеваниям, как кариес и повреждение пародонта. Несколько перекрестных исследований и недавний метаанализ показали, что дефицит витамина D может быть фактором риска развития пародонтита [344, 350].

До сих пор по результатам многих исследований связь между дефицитом витамина D и пародонтитом была отмечена только у взрослых пациентов, и только в отдельных случаях сообщали о связи между дефицитом витамина D и пародонтитом у несовершеннолетних [275], что делает эту проблему особенно актуальной в настоящее время [51].

В современной стоматологической практике достаточно остро стоит проблема хронического генерализованного пародонтита. Это связано не только с высоким процентом распространенности данной патологии среди населения (по отдельным данным – до 98%), но и с отсутствием ожидаемого эффекта от лечения как для пациента, так и для врача [3, 88, 97, 196].

Достаточно часто стоматологи сталкиваются с устойчивыми к лечению формами хронического генерализованного пародонтита, уменьшением продолжительности стойкой ремиссии и нарастанием частоты агрессивного течения пародонтита. Представленные проблемы демонстрируют необходимость более тщательного изучения звеньев патогенеза хронического генерализованного пародонтита и поиска путей комплексного лечения [146, 260, 308].

Пародонтит характеризуется повреждением тканей, окружающих зуб, вызванным иммунно-воспалительной реакцией организма на бактериальную инвазию. Поскольку витамин D играет существенную роль в метаболизме костной ткани и поддержании иммунного ответа, разумно предположить, что его дефицит может влиять на патогенез заболевания и состояние пародонта в целом [226, 279].

Активный метаболит витамина D – 1,25(OH)₂D₃ участвует в специфической иммунной защите и оказывает противовоспалительное действие, воздействуя на T- и B-лимфоциты, подавляя продукцию провоспалительных ИЛ-6 и ИЛ-8, которые участвуют в развитии острого воспаления [3, 279, 317, 342, 356].

Регуляция неспецифического иммунного ответа происходит за счет стимуляции синтеза антимикробных пептидов (дефензинов и кателицидинов) через рецепторы витамина D (VDR), обнаруженные в моноцитах, макрофагах, нейтрофилах и дендритных клетках [3].

Один из дефенсинов, бета-дефенсин 2, проявляет антимикробную активность в отношении патогенов в полости рта, в том числе бактерий, связанных с развитием пародонтита (*Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) [350].

Анализ наблюдений, предоставленных Bashutski J.D. et al. (2011) продемонстрировал, что дефицит витамина D приводит к меньшему эффекту операций на пародонте – снижение прогнозируемой ширины прикрепленных мягких тканей и изменение глубины зондирования при патологических карманах [226].

Pinto и др. [355] в своем систематическом обзоре утверждают, что связь между заболеваниями пародонта и дефицитом витамина D может быть оправдана, но большинство исследований имеют существенные ограничения, что не позволяет подтвердить существование этой связи [355].

Исследование Isola и др. [74], а также Anbarcioglu E. и др. [350] показали, что у пациентов с пародонтитом уровень витамина D в сыворотке крови был ниже, чем у здоровых лиц. Кроме того, дефицит витамина D негативно влиял на течение пародонтита и повышал риск развития агрессивной формы заболевания. Поскольку

это исследование подтверждает связь между низким уровнем витамина D в сыворотке крови и развитием пародонтита, по мнению авторов, в начале терапии следует рекомендовать определение уровня витамина D, так как своевременное лечение у эндокринолога может снизить риск развития заболевания и предотвратить переход в более тяжелую форму [3, 74, 350].

В дополнение к вышеизложенному, исследование Garcia M.N. et al., проведенное еще в 2011 году доказало, что добавки с кальцием и витамином D (1000 МЕ/день) имеют умеренное положительное влияние на здоровье пародонта и улучшают клиническую картину при пародонтите [3]. Исследования Gao W. et al. (2020) и Meghil M.M. (2019) подтвердили, что добавление витамина D к традиционному лечению значительно повысило его уровень в сыворотке [1, 338], улучшило такие показатели при пародонтите, как объем потери прикрепленных мягких тканей и глубину при зондировании, а также снизило частоту воспалений в целом [137, 313]. Эти результаты подтверждают возможность положительного влияния витамина D на здоровье тканей пародонта.

Лекарственно-ассоциированный остеонекроз челюстей

Лекарственно-ассоциированный остеонекроз челюстей (ЛАОЧ) представляет собой заболевание полости рта, при котором происходит обнажение некротизированной кости челюстей и сохранение данной симптоматики на сроке более 8 недель. ЛАОЧ является тяжелым поздним осложнением терапии бисфосфонатами, деносумабом и антиангиогенными препаратами при лечении онкологических заболеваний и остеопороза [202]. Первоначально в литературе впервые был описан только связанный с бисфосфонатами остеонекроз челюстей (БАОЧ). Однако в 2014 году Американская ассоциация челюстно-лицевых хирургов рекомендовала изменить номенклатуру БАОЧ на ЛАОЧ, поскольку было обнаружено, что другие антирезорбтивные препараты, такие как деносумаб, и антиангиогенные препараты вызывают аналогичные осложнения [119, 273, 333]. Патофизиология ЛАОЧ до конца не изучена, поэтому его профилактика и лечение на сегодняшний день остаются сложной задачей.

Некоторыми из факторов риска, тесно связанных с ЛАОЧ, у пациентов, получающих антирезорбтивную терапию, являются инфицирование тканей и механическая травма после удаления зуба, кроме того, некоторые исследователи отмечают, что низкий уровень витамина D также может быть фактором риска развития ЛАОЧ [119, 164].

Согласно исследованию Bedogni A. и др. [191] гипотеза о том, что дефицит витамина D чаще встречается у пациентов с БАОЧ, чем у пациентов без него, вряд ли верна. Несмотря на то, что пациенты были сопоставимы по возрасту и полу и все они не получали в качестве пищевой добавки витамин D, существенных различий в группах не было выявлено [191].

Однако, Demircan S. и Isler S.C. [120] в своем исследовании продемонстрировали значительную связь между уровнями витамина D и ЛАОЧ: выявили более низкий уровень витамина D, чем в контрольной группе. Авторы предположили, что клиницист должен отслеживать изменения биохимических маркеров костного метаболизма при лечении пациентов с челюстно-лицевой патологией при приеме ими бисфосфонатов. Однако необходимы дополнительные исследования уровня витамина D, которые необходимо оценивать изолированно.

Ретроспективное исследование Heim N. et al. (2017) показало, что распространенность ЛАОЧ у пациентов, получавших антирезорбтивную терапию, увеличивается при низком уровне витамина D в сыворотке [1, 338].

ЛАОЧ – это проблема, которая может возникнуть на приеме у всех стоматологов-хирургов и челюстно-лицевых хирургов. Важнейшими факторами, способными его предотвратить, являются тщательный опрос больного и предварительная подготовка больного к операции с участием онколога или эндокринолога в зависимости от основного заболевания. Рекомендуется проверить уровень витамина D и в зависимости от результатов скорректировать дозировку препаратов. Кроме того, клиницист может использовать менее травматичные хирургические методы, такие как лазерные технологии [55, 143, 199, 224, 293].

Злокачественные образования полости рта

Одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований в области головы и шеи является плоскоклеточный рак полости рта (ПРПР), ежегодно во всем мире регистрируется более 300 000 новых случаев [260].

Молекулярные и клеточные изменения при ПРПР связаны с влиянием экзогенных и эндогенных факторов (употребление табака или алкоголя, вирусные инфекции, такие как вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус Эпштейна-Барра, вирус гепатита С, ВИЧ) [3, 69, 253, 277, 316]. Эти многоступенчатые процессы способствуют возникновению устойчивости раковых клеток к апоптозу, что увеличивает продолжительность их жизни [3, 280, 282]. Нарушение запрограммированной гибели клеток является ключевым фактором канцерогенеза плоскоклеточного рака полости рта и проявляется в слабом ответе на лучевую и химиотерапию и устойчивости к большинству противоопухолевых препаратов [158, 282].

В связи с этим возник значительный интерес к изучению химиофилактического и терапевтического потенциала применения витамина D и его производных [229].

Противоопухолевая активность 1,25- (ОН) 2D₃ в ряде клеток обеспечивается его способностью индуцировать апоптоз, ингибировать инвазию, пролиферацию клеток и ангиогенез опухолей [3, 158, 125, 268, 282].

В раковых клетках 1,25- (ОН) 2D₃ активирует ингибиторы циклин-зависимых киназ (p21, p27), митогенных факторов роста (IGF-1, EGF) и способствует активации TGF- β , проявляя, таким образом, антипролиферативные свойства [367].

Согласно Udeabor S.E. et al. (2020), более чем у 74% пациентов с плоскоклеточным раком полости рта было выявлено снижение уровня витамина D в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой без опухолевых заболеваний в анамнезе. Выявленная положительная связь между риском развития плоскоклеточного рака и дефицитом витамина D, особенно при уровнях ниже 25 нг/мл, увеличивает вероятность развития злокачественного новообразования в 1,65 раза [280].

Anand и др. обнаружили, что у пациентов с плоскоклеточной карциномой полости рта, которые получали витамин D3 в дозе 1000 международных единиц (МЕ) в день в течение 3 месяцев, количество побочных эффектов, связанных с химиотерапией, было значительно ниже. Отмечалось уменьшение выраженности мукозита (гиперемии, отека, изъязвлений и боли), улучшение глотательной функции и повышение качества жизни по сравнению с пациентами, не получавшими витамин D3 [3, 158]. К такому же выводу пришли Mostafa и др. по результатам своих исследований [331].

Таким образом, представляет интерес проведение клинико-экспериментального исследования в отношении результатов дентальной имплантации у пациентов молодого и среднего возраста на фоне нарушений минерального обмена, связанных с дефицитом витамина D3 [2].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Анкетирование врачей-стоматологов различных регионов РФ в отношении успешности дентальной имплантации и связи неблагоприятных исходов с дефицитом витамина D3

До непосредственного проведения исследования с целью определения актуальности проблемы дентальной имплантации и ее результатов у пациентов молодого и среднего возраста при дефиците витамина D с февраля 2021 по май 2022 года было проведено обсервационное исследование в виде анкетирования врачей-стоматологов в 5 регионах Российской Федерации: Центральном, Северо-Западном и Приволжском федеральном округах, и в Республике Татарстан. Всего в исследовании приняли участие 103 стоматолога (51 хирург и 52 ортопеда) в возрасте от 29 до 53 лет. Средний возраст хирургов – $37,0 \pm 10,3$ года, медианный – 36 лет; средний возраст ортопедов – $42,6 \pm 12,6$ года, медианный – 42 года [2].

Для анализа результатов дентальной имплантации были составлены две отдельно взятые анкеты для стоматологов-хирургов и стоматологов-ортопедов, включавшие вопросы об успешности дентальной имплантации у пациентов молодого и среднего возраста (до 50 лет), ее осложнениях, методах их лечения, назначения развернутых анализов крови, в том числе- гормонального статуса- в сотрудничестве с врачами-эндокринологами (Приложение А).

При статистической обработке нормальность распределения выборки оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилкса. Сравнение количественных показателей при ненормальном распределении проводили с помощью критериев Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. При нормальном распределении применяли методы дисперсионного анализа и критерий Стьюдента. Статистически значимыми результатами считали при вероятности 95% ($p < 0,05$).

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1 [2].

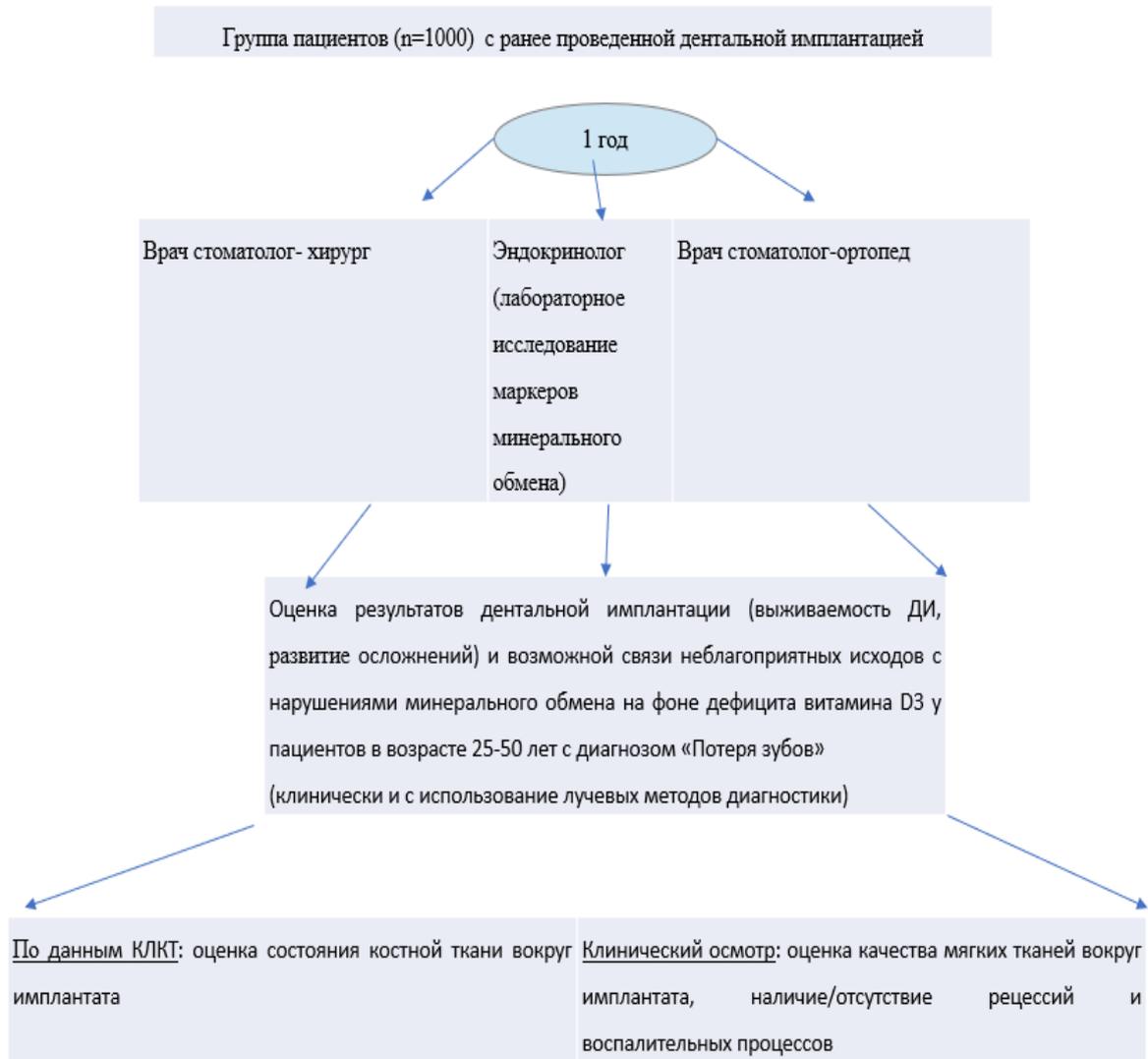


Рисунок 1 – Дизайн исследования по анкетированию врачей – стоматологов

2.2 Экспериментальное исследование

Несмотря на литературные данные об успешных исследованиях и применении дентальных имплантатов остается открытым вопрос об успешности операции и длительности результатов при наличии сопутствующих заболеваний у пациентов, особенно на фоне дефицита витамина D3 [2].

Наиболее часто установку дентальных имплантатов в эксперименте на животных проводят в полости рта, когда создают дефекты челюстей и заполняют костнопластическими материалами или удаляют зубы с последующей установкой ДИ. Существует мнения ряда авторов, что такой подход не несет существенной

пользы для эксперимента, так как нагрузка на ДИ не производится, а явления остеоинтеграции возможно оценить и при вживлении ДИ в другие костные структуры без большого вреда для лабораторного животного. По мнению некоторых ученых, которые предложили свой протокол проведения оперативного вмешательства лучше всего для этой цели, подходят кролики, в частности проксимальный мышцелок их большеберцовой кости, который по своей структуре очень близко соответствует челюстным костям. Кроме того, данный отдел конечности у этих животных легкодоступен. В связи с этим очень многие исследователи используют такую модель для экспериментальной имплантации [13, 27].

Однако недостатком применения данной зоны у животных остается высокий риск развития остеомиелита бедра у животных и его перелома, что подтверждено и результатами работ выше указанных авторов. Поэтому наиболее физиологичным и достоверным является исследование остеогенеза на примере установки животным дентальных имплантатов в полости рта.

2.2.1 Отработка методики установки дентальных имплантатов на экспериментальных животных

С целью отработки методики до проведения непосредственно самого эксперимента было проведено исследование на 4 головах кроликов породы «Шиншилла», выведенных из других экспериментов на базе вивария Первого МГМУ им.И.М.Сеченова.

Техника операции включала в себя:

- удаление фронтальных резцов на нижней челюсти слева и справа (3.1 и 4.1) байонетными щипцами,
- формирование ложа под имплантат последовательными фрезами (система «Alpha Bio»),
- установка дентального имплантата диаметра 3,75 x 8 мм,

- установка винта-заглушки или формирователя десны (были опробованы оба варианта),
- ушивание тканей (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Разработка методики дентальной имплантации на выведенном ранее из эксперимента лабораторном животном: а) удаление левого резца на нижней челюсти кролика; б) создание ложа под имплантат фрезами системы Alpha Bio; в) установка дентального имплантата ручным способом; г) вид дентального имплантата в ране

После проводили конусно-лучевую томографию биоматериала с целью оценки положения дентального имплантата и определения особенностей расположения его к анатомически важным структурам – корням зубов и каналу нижнего альвеолярного нерва (Рисунок 3).

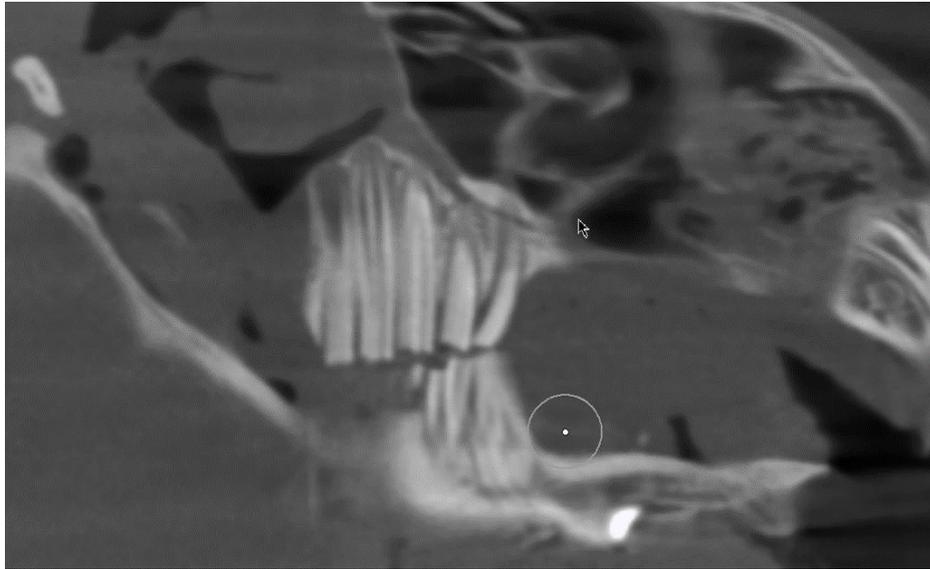


Рисунок 3 – Контрольная КЛКТ челюсти кролика с установленным дентальным имплантатом

Далее проводили частичную резекцию челюсти на протяжении 2 см вместе с зоной удаленного имплантата (область ранее удаленного 3.1 или 4.1 и соседнего зуба, а также 1 см тканей с другой стороны), фиксацию в формалине и отправку в патоморфологическую лабораторию для исследования зоны «имплантат-кость» и отработки методики гистологического исследования.

2.2.2 Экспериментальное исследование IV VIVO

Экспериментальное исследование по воссозданию дефицита витамин D3 и дентальной имплантации

На базе Центрального Вивария ФГАОУ ВО Первого МГМУ им.И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) было выполнено экспериментальное исследование по созданию дефицита витамина D3 у животных с последующей установкой

дентальных имплантатов и гистологическим исследованием биоптатов нижней челюсти животных, забранных из области операции.

Для осуществления поставленных задач в качестве биологической модели были выбраны кролики в связи с их доступностью, низкой иммунореактивностью в отношении имплантации инородных биорезорбируемых материалов, а также широким использованием данного вида в аналогичных исследованиях, что облегчает сопоставление данных, полученных в эксперименте, с данными литературы.

Количество животных было определено на основании литературных данных, в которых предполагаемый уровень эффекта был показан как статистически значимый ($n=6$). Эксперимент был проведен согласно требованиям Хельсинской декларации и одобрен Локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (протокол № 34-20 от 09.12.2020).

Тест-система (лабораторные животные)

Вид, количество, возраст животных

В исследовании было использовано 6 кроликов породы Шиншилла Советская (6 самцов), массой 3,0-3,5 кг.

Источник получения животных

Научно-производственная база ФГБУ «ВГНКИ» «Манихино».

Карантин/Акклиматизация

После поступления животных содержали в карантине 10 суток.

Клетки для содержания животных

Животных содержали в решетчатых клетках, размером 745x795x795 мм, площадью 5923 см² в стеллажах AWTech Евразия Плюс, с кормушкой, поилкой, и стальными держателями этикеток. Количество животных в одной клетке – 1 особь. На одном стеллаже находились три индивидуальные клетки. Мероприятия по уборке поддонов клеток проводились ежедневно. Полная дезинфекция клеток проводилась при поступлении животных в эксперимент и после выведения их из эксперимента.

Условия содержания животных

Во время эксперимента животных содержали в контролируемых условиях:

- температура окружающего воздуха 15-21 °С;
- относительная влажность не ниже 45%;
- смена светового периода (08:00-20:00 – день, 20:00-08:00 – ночь) – во время карантина после прибытия в виварий.

Корм и вода

Пищевой рацион состоял из полнорационного комбикорма “К-122” №275 (ООО «Лабораторкорм»). Животные получали воду из центрального водопровода (соответствующую СанПиН 2.1.3684-21) и имели свободный доступ к корму и воде.

Создание дефицита витамина D3

С учетом изначального хорошего состояния здоровья лабораторных животных, которое является обязательным для их участия в экспериментальных работах и их достаточного веса (3250 ± 150 г) было необходимо создать дефицит витамина D3.

Его создавали путем размещения животных в отдельном помещении без естественного освещения и без введения в пищу обогащенных витамином D3 продуктами в течение 1 месяца.

Для контроля уровня витамина D3 проводили забор венозной крови из ушной вены кроликов в специальные пробирки с реагентами и последующей передачей в течение 1,5 часа в лабораторию для дальнейшего анализа, который осуществляли на оборудовании Architector 2000 (лаборатория CMD).

Базовый и достигнутый через 1 месяц уровни витамина D3 представлены в Таблице 2.

Оперативное вмешательство

В условиях общего обезболивания (Золетил внутримышечно 1-1,5 мл в разведении) и местной инфильтрационной анестезии (0,1 мл 2% артикаина) всем животным проводили удаление нижнего резца справа (4.1) с помощью серповидной гладилки и байонетных сходящихся щипцов, обработкой лунки с последующим формированием ложа под имплантат с помощью физиодиспенсера с охлаждением

после предварительного измерения с помощью пародонтального зонда лунки удаленного зуба. Последовательно фрезами формировали ложе под имплантат Alpha Bio 3,75*8 мм с его установкой с торком не менее 30 н/см.

Таблица 2 – Уровень витамина D3 до начала эксперимента и через 1 месяц после начала процесса воссоздания дефицита витамина D3

Период	Уровень витамина D3 нмоль/л	P
	Me±m Median Min-Max	
До начала эксперимента	160±30 150 130-190	<0,05
Через 1 месяц после начала эксперимента	50±25 45 30-80	

В дентальные имплантаты устанавливали винты-заглушки, выкраивали слизисто-надкостничные лоскуты с вестибулярной и оральной стороны, ушивали без натяжения нитью пролен 5/0. Ход операции представлен на Рисунке 4.

В послеоперационном периоде проводили медикаментозное лечение (внутримышечно: антибиотикопрофилактика- Байатрил 0,2 мг 5 суток 1 раз в день, обезболивающая терапия – кетаролак 0,1 мг 5 суток 1 раз в день) [10].

Контрольные осмотры проводили на 3,5,7 сутки, через 1 и 3 месяца. В раннем послеоперационном периоде (3,5,7 сутки) проводили регистрацию отека и гиперемии в области операции (по 3 балльной системе: 0 – отсутствие признака, 1 балл- умеренное проявление признака, 2- значимое проявление признака), оценивали состоятельность швов, а также проводили антисептическую обработку раны 0,05% водным раствором хлоргексидина.

Выведение животных из эксперимента проводили через 3 месяца после проведения операции с помощью передозировки наркотического препарата Золетил (Франция) с последующим выпиливанием костных блоков в области проведенной операции на нижней челюсти в проекции 4.1 отсутствующего зуба – областью дентальной имплантации – и вместе с соседним нижним резцом (3.1), помещением

в формалин и транспортировкой в патоморфологическую лабораторию для дальнейшего гистологического анализа.



Рисунок 4 – Ход оперативного вмешательства на лабораторных животных (кролики): а) отделение круглой связки зуба серповидной гладилкой; б) удаление зуба 4.1 байонетными щипцами; в) установка дентального имплантата; г) ушивание послеоперационной раны

Разработка и апробация титановой сетки для направленной костной регенерации

Для достижения технического результата, то есть устранения дефектов и деформаций альвеолярной кости, которые часто встречаются в области длительного отсутствия зубов, нами и партнерами (Сколтех, ООО «Вип-Студио») было разработано устройство для устранения альвеолярной деформации в зоне потери зубов для любой зоны челюсти, состоящее из пластинчатого изогнутого каркаса с профилем в виде усеченной пирамиды, выполненного из титанового порошка методом спекания на 3D-принтере, при этом верхнее основание пластины каркаса выполнено сплошным, а в двух боковых трапецеидальных гранях пластины

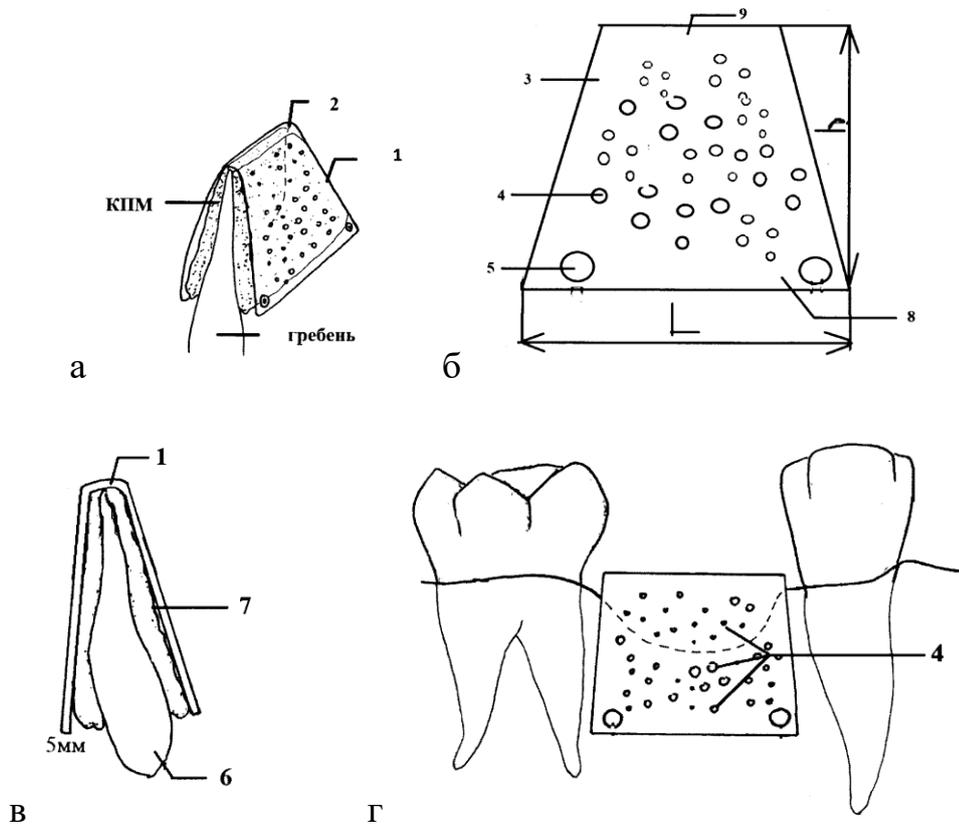
каркаса выполнены с произвольным расположением отверстий диаметром (0,2-0,5) мм, причем верхнее основание и боковые грани пластины каркаса установлены с возможностью образования между ними внутреннего пространства для заполнения его костно-пластическим материалом на поверхности альвеолярного гребня, кроме того, в нижних частях боковых граней пластины каркаса расположены отверстия для установки фиксирующих винтов, а толщина пластины каркаса – не более 5 мм (Патент на полезную модель RU 212720 U1, 03.08.2022. Заявка № 2022107054 от 17.03.2022) (Приложение Б).

Выбор конфигурации устройства в виде пластинчатого изогнутого каркаса с профилем в виде усеченной пирамиды с верхним сплошным основанием пластины каркаса и выполнением в двух боковых трапецеидальных гранях пластины каркаса с произвольным расположением отверстий приводит к повышению эффективности устранения альвеолярной деформации. Выполнение пластины каркаса из титанового порошка методом спекания посредством 3D-принтера позволяет повысить надежность предлагаемой конструкции. Размерный ряд диаметров отверстий (0,2-0,5) мм, выполненных на двух боковых трапецеидальных гранях пластины каркаса, был установлен в процессе исследований, проведенных авторами, и позволил также повысить эффективность устранения альвеолярной деформации. Толщина пластины каркаса была выбрана не более 5 мм в результате исследований и позволила повысить удобство оперативного вмешательства.

Чертеж модели представлен на Рисунке 5.

До непосредственной печати устройства проводится проектирование индивидуального устройства в системе компьютерного планирования 3D-Materialize с применением полигонального моделирования на основе результатов ранее проведенной конусно-лучевой томографии челюстей пациента с сегментацией зоны интереса. Сохранение качества конечного результата, получаемого в результате планирования, удастся поддерживать на высоком уровне за счет регистрации зубных рядов и измерения толщины слизистой, определяемых также на этапе проведения и анализа результатов конусно-лучевой томографии. Режим сканирования на томографии проводится при «светлом» режиме

рентгенографической трубы. Данная методика представлена на примере нижней челюсти кролика (Рисунок 6).



1 – пластинчатый изогнутый каркас, 2 – верхнее основание пластины каркаса, 3 – боковая трапецидальная грань пластины каркаса, 4 – отверстия (диаметра от 0,2 мм до 0,5 мм) на боковых гранях пластины, 5 – отверстия для установки фиксирующих винтов (не показаны), 6 – альвеолярный гребень, 7 – костно-пластичный материал (КПМ), 8 – нижнее основание боковой трапецидальной грани пластины каркаса, 9 – верхнее основание боковой трапецидальной грани пластины каркаса, h – высота дефекта, L – ширина зоны вмешательства

Рисунок 5 – Чертеж модели индивидуальной титановой сетки в различных проекциях: а) изометрический вид взаимного расположения устройства, костнопластического материала (КПМ) и альвеолярного гребня; б) вид на боковую трапецидальную грань пластины каркаса, выполненную с произвольным расположением отверстий; в) дополнительный вид взаимного расположения устройства, костнопластического материала (КПМ) и альвеолярного гребня; г) вид взаимного расположения устройства и зубов в любой зоне челюсти

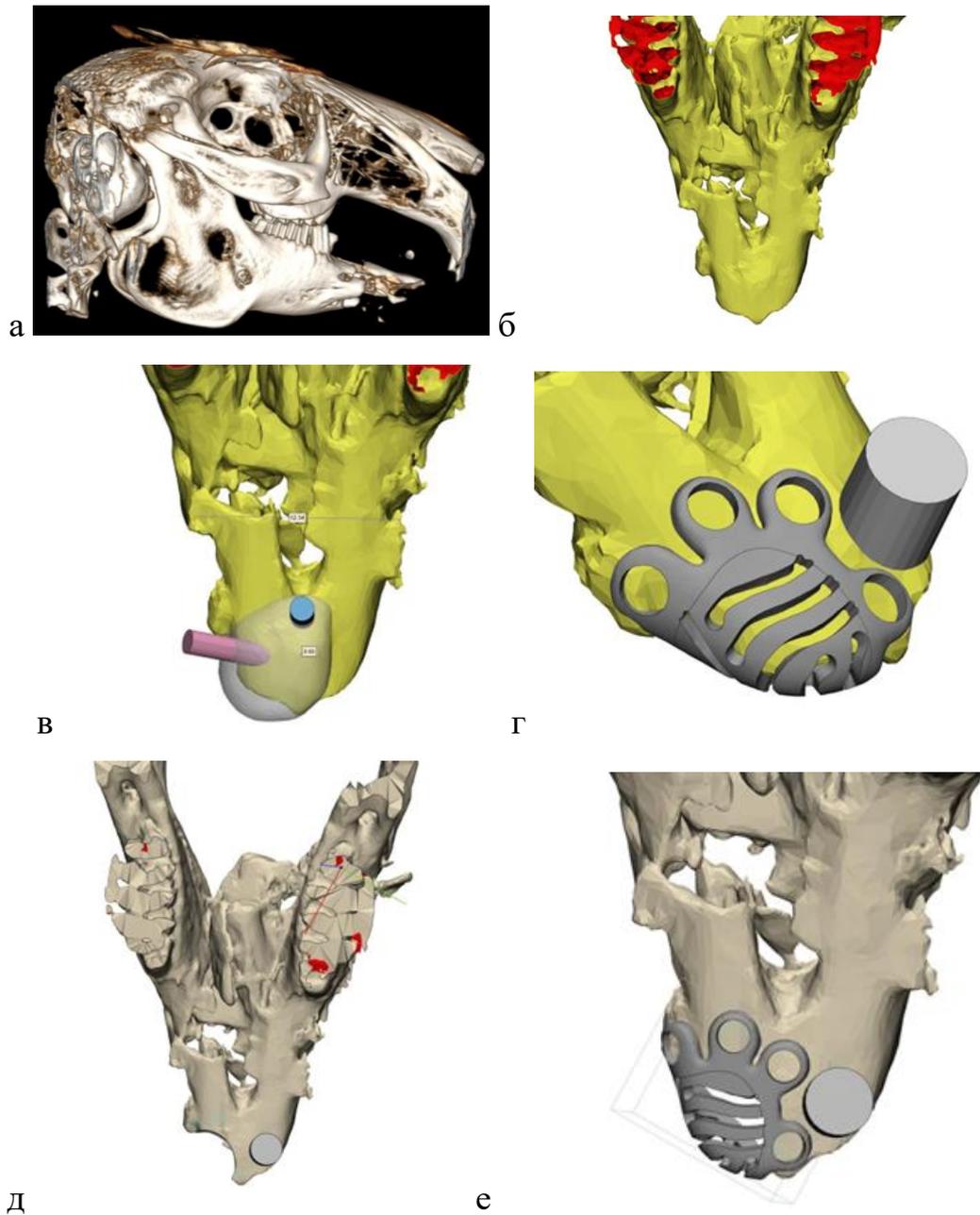


Рисунок 6 – Создание виртуальной модели дефекта и индивидуальной титановой сетки для его устранения на основании результатов КЛКТ нижней челюсти кролика: а) КЛКТ головы кролика; б) вид нижней челюсти кролика в программе планирования 3D-Materialize; в) выделение зоны интереса на нижней челюсти; г) создание и моделирование индивидуальной титановой сетки в зоне интереса на нижней челюсти с учетом будущего дефекта; д) моделирование дефекта на нижней челюсти; е) проверка соответствия спроектированной индивидуальной титановой сетки дефекту на нижней челюсти кролика

Для изготовления устройства применяют 3D-принтер для печати изделий из металлов, в том числе – из титанового порошка одной из применяемых в

имплантологии марок (BT-0, BT-1-0, BT-6, BT-16 и др.). Путем спекания порошка (среднего или крупного при размере частиц до 150 мкм) в течение 1-2 часов получают устройство заданной формы и размера с установочной толщиной не более 0,5 см с перфорированной структурой – отверстия **4** с 2-3 отверстиями **5** для фиксации винтами к поверхности кости (Рисунок 7).

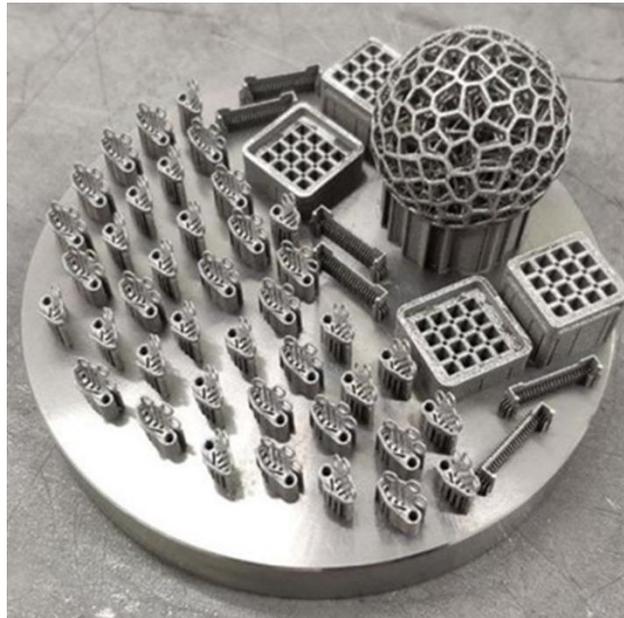


Рисунок 7 – Вид индивидуальной титановой сетки после ее печати на 3D-принтере

Размеры устройства выбираются следующим образом: размер нижнего основания **8** складывается из изначальной ширины альвеолярного гребня **6** в области фиксации устройства (плюс 2-3) мм с каждой стороны гребня **6** для размещения костнопластического материала **7**, размер верхнего основания **9** – изначальной ширины альвеолярного гребня **6** в области его верхушки (обращенной в сторону полости рта) (плюс 2-3) мм с каждой стороны гребня **6** для размещения костнопластического материала **7**. Толщина во всех отделах – толщина пластины каркаса – не более 5 мм. Ширина устройства в профиль составляет ширину дефекта плюс 1 мм с каждой стороны, но не менее 1 мм – 2 мм от проекции корней соседних зубов. После моделирования, печати и выполнения отверстий **4,5** в устройстве и после предварительного хирургического доступа с отслаиванием слизисто-надкостничных лоскутов с обеих сторон альвеолярного гребня **6** проводят

декортикацию (создание перфораций в кортикальной пластинке альвеолярного гребня) числом от 6 до 10, последующее размещение костнопластического материала 7 (КПМ) в зоне атрофии и деформации, затем сверху помещают устройство для устранения альвеолярной деформации в зоне потери зубов, которое фиксируют в области соответствующих отверстий 5 титановыми мини-винтами (не показаны). Затем слизисто-надкостничные лоскуты укладывают сверху без натяжения, рану ушивают. Время нахождения швов в полости рта – 14 суток.

Апробация индивидуальной титановой сетки in vivo

На базе Центрального вивария ФГАОУ ВО Первого МГМУ им.И.М.Сеченова для апробации индивидуальной титановой сетки было проведено экспериментальное исследование на одном кролике породы «Шиншилла» (вес 3200 г половозрелый самец): в условиях наркоза кролику в области нижней челюсти справа создавали дефект по спланированной компьютерной модели, далее дефект заполняли гидроксиапатитом [42], устанавливали индивидуальную титановую сетку, которую фиксировали титановыми микровинтами, сверху укрывали коллагеновой мембраной [7, 37, 38, 149], рану ушивали без натяжения. В послеоперационном периоде проводили контрольные осмотры на 3,5,7 и 14 сутки. Выведение животного из эксперимента осуществляли передозировкой наркотического препарата через 3 месяца после операции.

2.2.3 Морфологическое исследование

Гистологическое исследование в рамках эксперимента по воссозданию дефицита витамина D3 и дентальной имплантации

Имплантация в некроптаты нижней челюсти кроликов использовалась для имитации ситуации «до лечения», то есть момента непосредственной установки имплантата до начала регенерации.

Приготовление гистологических препаратов

Эта часть работы была выполнена на базе управления научных и лабораторных исследований ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ Минздрава России.

Недекальцинированные шлифы. Образцы для приготовления шлифов фиксировали в 10% формалине при температуре плюс 4°C в течение 7 дней. Затем образцы дегидратировали в спиртах возрастающей концентрации. После этого образцы помещали в ацетон на, после чего перекладывали в мономер этилметакрилата Technovit 4100 (Heraeus Kulzer, Германия). Далее образцы помещали в смесь метилметакрилата и бензоила пероксида и помещали в термостат при температуре плюс 37°C для полимеризации заливочной среды.

Шлифы толщиной 20-30 мкм изготавливали с помощью дисковой алмазной пилы Secotron 200 (Remet, Италия) и впоследствии шлифовали до толщины 25-50 мкм (Рисунок 8).



Рисунок 8 – Распил образца, залитого в пластмассу, через ось имплантата

Гистотопограммы шлифов получали с помощью микроскопа Lab.A1 и камеры Axiosam 208 (CarlZeiss, Германия) (Рисунок 9). Шлифы позволяли получить информацию о контакте с имплантатом.



Рисунок 9 – Гистотопограмма шлифа имплантата, окраска гематоксилином и эозином

Декальцинированные срезы. Отломки костной ткани нижней челюсти, полученные в области ближе к шейке имплантата вне области плоскости предполагаемых шлифов, были исследованы с помощью классических гистологических методик. Образцы некропсий фиксировали 10% раствором нейтрального формалина не менее сут., после чего выполняли декальцинацию в Трилоне Б 21 сут по общепринятой методике. После обезвоживания в градиенте спиртов и ксилола образцы заключали в парафин. Далее изготавливали срезы толщиной 5-10 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по Массону с анилиновым синим (Biovitrum, Россия). Окраска по Массону позволяла окрасить в синий цвет волокна коллагена и в темно-синий коллаген минерализованной костной ткани нижней челюсти. Для получения микрофотографий гистологического среза использовали комплекс фирмы световой микроскоп Axioimager M.1 Carl Zeiss (Германия), Аxiосam MR5 и программный комплекс ZEN v3.0.

Морфометрия

Морфометрию использовали для определения периметра контакта костной ткани с имплантатом (ВIC) и относительного количества остеоцитов (N.Ot).

Сегментирование, измерение площадей и количества исследуемых объектов выполняли с помощью Adobe Photoshop v21 (США) и бесплатно распространяемого программного комплекса Fiji, построенного на базе ImageJ v2, (Рисунок 10). Данные переносили в Microsoft Excel из пакета Office 365 (США), где

проводили предварительную подготовку данных для последующего статистического анализа.

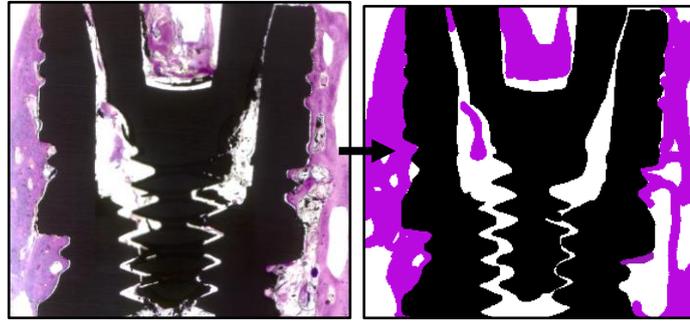


Рисунок 10 – Сегментирование зон с костной тканью и дентальным имплантатом на изображении шлифа для последующей морфометрии

В процессе морфометрии был измерен периметр костной ткани, прилегающей к имплантату, и периметр всей внутрикостной части имплантата. Их соотношение было представлено в виде индекса BIC (bone implant contact) и представлено в процентах (Рисунок 11А). Вовлечение клеток в процесс регенерации костной ткани было исследовано за счет измерения относительного количества остеоцитов в новообразованной костной ткани между витками резьбы имплантатов в виде индекса N.Ot (Рисунок 11Б) [3].

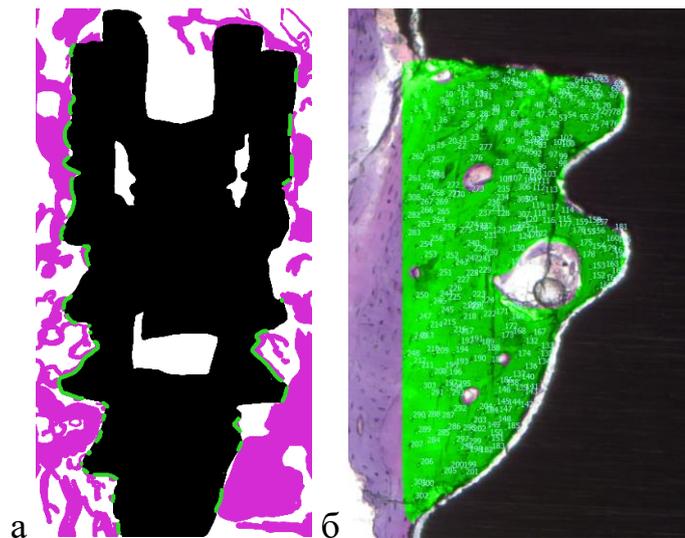


Рисунок 11 – Морфометрия: а – Измерение периметра контакта костной ткани с имплантатом (BIC): зоны контакта обозначены зеленой линией; б – измерение плотности остеоцитов в новообразованной костной ткани между витками имплантата

Статистический анализ для гистологического исследования

Построение графиков и статистический анализ выполняли в программе GraphPad Prism v9.41 (США). Для выявления нормальности распределения использовали тест Шапиро-Уилка. Для сравнения двух групп при распределении близком к нормальному использовали t-тест Стьюдента с коррекцией Вэлча. Статистически значимыми считали различия при уровне статистической значимости (α) или вероятности ошибки отклонения от нулевой гипотезы или ниже 5% ($p < 0,05$).

При построении столбчатых диаграмм изображали арифметическое среднее (μ) и стандартное отклонение (SD). При записи чисел в тексте их сокращали до значимых порядков и представляли в виде ($\mu \pm SD$). Статистически значимые различия между группами, обозначали П-образной линией. Силу различий обозначали в соответствии с требованиями Американской ассоциации физиологов (АРА): «*» соответствует $p < 0,05$; «**» – $p < 0,01$; «***» – $p < 0,001$.

Гистологическое исследование в рамках апробации титановой сетки для направленной костной регенерации

Место проведения: Центр "Цифрового биодизайна и персонализированного здравоохранения", Москва, ул. Трубецкая 8, строение 2, НИЦ

Фиксированные в 10%-ом нейтральном забуференном формалине ткани декальцинировали в электролитном декальцинирующем растворе на основе соляной и муравьиной кислот (ООО «Эргопродакшн, Россия) в течение 14 суток, заливали в парафиновые блоки в строгой ориентации, обеспечивающей получение срезов в перпендикулярной поверхности десны плоскости. Срез проходил через центр костного блока в вертикальной плоскости. Срезы толщиной 3-4 микрометра окрашивали гематоксилином и эозином. Образцы были изучены методом стандартной оптической микроскопии с помощью универсального микроскопа LEICA DM4000 B, оснащенного видеокамерой LEICA DFC7000 T и программным обеспечением LAS V4.8 (Leica Microsystems, Германия).

В каждом препарате качественно оценивали клеточный состав, наличие костных трабекул в участке дефекта, остатков костнопластического материала с

помощью внутренних инструментов LAS V4.8, а также признаки воспаления (экссудация, наличие бактериальных колоний, воспалительная инфильтрация, микроциркуляторные нарушения, инфильтрация нейтрофилами и инфильтрация гигантскими многоядерными клетками инородных тел (ГМКИТ)).

2.3 Методика сканирующей электронной микроскопии

С учетом развития лазерных технологий и их внедрение в стоматологию, в том числе – в качестве эффективного инструмента обработки поверхности дентальных имплантатов при развитии такого осложнения, как периимплантит, представляется перспективным совершенствование протокола лазерной бактерицидной обработки с помощью лазерного излучения различных лазеров и режимов.

В нашем исследовании оценку воздействия лазерного излучения на поверхность дентальных имплантатов в эксперименте проводили с помощью сканирующих электронных микроскопов EVO LS10 и LEO 1420 VP (Zeiss, Германия) и программы INCA Energy-350 (Oxford Instruments, Великобритания) (ускоряющееся напряжение 20 кВ, разрешение около 3 нм). Изучали влияние на микроповерхность таких лазерных систем, как диодный лазер «ЛСП-ИРЭ-Полнос» ($\lambda = 970$ нм) и Nd:YAG «SMARTFILE» (DEKA, Италия) ($\lambda = 1064$ нм).

В эксперимент включали те же имплантаты, которые применяли при моделировании дефицита витамина D у животных и при протезировании пациентов в клиническом исследовании: Straumann (Швейцария), Astra Tech (Швеция), Alpha Bio (Израиль), Osstem (Ю.Корея).

В зависимости от воздействия лазерного излучения одного из лазеров и его мощности все дентальные имплантаты условно разделили на две группы и две подгруппы (Таблица 3).

Таблица 3 – Виды дентальных имплантатов в эксперименте

Вид ДИ	Лазер			
	Группа 1 ЛСП Ирэ-Полюс 970 нм		Группа 2 Nd:YAG	
Мощность ЛИ	Подгруппа 1а 1Вт	Подгруппа 1б 2Вт	Подгруппа 2а 1Вт	Подгруппа 2б 2Вт
Astra tech	2	2	2	2
Straumann	2	2	2	2
Osstem	2	2	2	2
Alpha Bio	2	2	2	2

Подгруппа № 1а. На поверхность дентальных имплантатов в течение 1 секунды воздействовали лазерным излучением «ЛСП Ирэ-Полюс» мощностью 1 Вт.

Подгруппа № 1б. На поверхность дентальных имплантатов в течение 1 секунды воздействовали лазерным излучением «ЛСП Ирэ-Полюс» мощностью 1 Вт.

Подгруппа № 2а. На поверхность дентальных имплантатов в течение 1 секунды воздействовали лазерным излучением Nd:YAG лазера (энергия 25 мДж, частотой импульса 40 Гц) мощностью 1 Вт.

Подгруппа № 2б. На поверхность дентальных имплантатов в течение 1 секунды воздействовали лазерным излучением Nd:YAG лазера (энергия 40 мДж, частотой импульса 50 Гц) мощностью 2 Вт.

Для этого ДИ фиксировали на металлическую пластинку с помощью графитового скоча, проводили анализ поверхности ДИ с помощью сканирующих электронных микроскопов как до воздействия лазерного излучения, так и после (Рисунок 12).

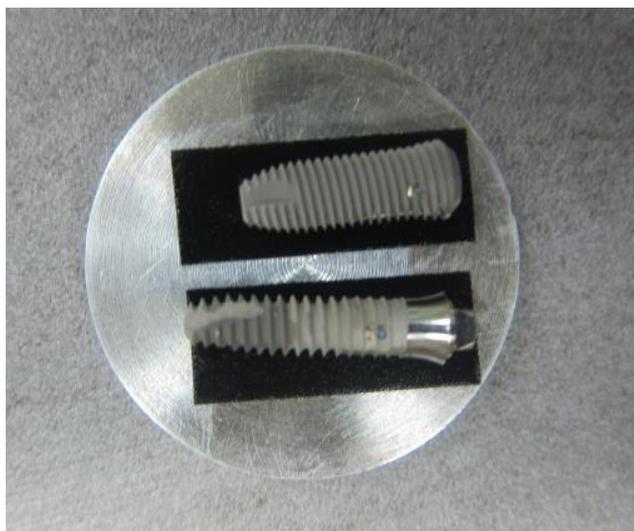


Рисунок 12 – Фиксированные образцы ДИ

Анализ результатов проводили с помощью рекомендаций из стандарта №4628 ФГУП «Стандартинформ» от 26 июня 2006 года в частях оценки разрушения структуры поверхности и формирования дефектов изделий (ISO 4628-2:2003 (R), ISO 4628-4:2003 (R), ISO 4628-5:2003 (R)). Степень нарушения однородности поверхности ДИ по сравнению с исходной проводили по 5-балльной шкале (Таблица 4).

Таблица 4 – Шкала баллов при неоднородной степени разрушения микрорельефа поверхности имплантата [17]

Балл	Характеристика дефектов (площадь 0,1 см ²)
0	Не обнаружены
1	Крайне малое (1-2 незначительно заметных дефекта)
2	Малое число (значимое количество дефектов мелкого размера)
3	Среднее число
4	Значительное количество
5	Большое число (дефекты покрывают поверхность полностью)

Выраженность повреждения ДИ на его поверхности с затрагиванием микрорельефа и характеризующихся появлением отслаиванием, вздутием, растрескиванием частиц металла/сплава.

Характеристику вздутий на поверхности ДИ после воздействия лазерного излучения проводили на основании стандарта ISO 4628-2: если в области исследуемых поверхностей наблюдали вздутия различных размеров, то в качестве

показателя размера вздутий приводили наибольший размер, встречающийся достаточно часто, чтобы считаться типичным (Таблица 5–6).

Таблица 5 – Характеристика вздутий на поверхности ДИ после воздействия лазерного излучения [17]

Балл	Количество вздутий	Размер вздутий
0	Не обнаружены	Не визуализируются
1	Крайне малое число (несколько отдельных сложно определяемых)	Визуализируются только при сильном увеличении
2	Малое число	Визуализируются при обычном осмотре
3	Умеренное число	До 0,5 мкм
4	Значительное число	0,5 – 5 мкм
5	Сплошное покрытие	>5 мкм

Таблица 6 – Характеристика трещин на поверхности ДИ после воздействия лазерного излучения [17]

Балл	Количество трещин	Размер трещин
0	Нет	Не визуализируются
1	Крайне малое число	Визуализируются только при сильном увеличении
2	Малое число	Слабо визуализируются при обычном осмотре
3	Умеренное число	Визуализируются при обычном осмотре
4	Значительное число	Ширина до 1мкм
5	Сплошное покрытие	Ширина более 1мкм

При определении в исследуемых областях трещины разных размеров, то в качестве показателя приводили наибольший размер, который наблюдали достаточно часто и считали его типичным.

В области исследуемых поверхностей ДИ также можно было наблюдать отслаивание материала в той или иной степени. При анализе мы ориентировались на наибольший фрагмент и считали его типичным (Таблица 7).

Таблица 7 – Характеристика отслаиваний на поверхности ДИ после воздействия лазерного излучения [17]

Балл	Количество фокусов отслаивания	Размер фокуса отслаивания
0	Нет	Не визуализируются
1	Крайне малое число	Визуализируются только при сильном увеличении
2	Малое число	Слабо визуализируются при обычном осмотре

Продолжение Таблицы 7

3	Умеренное число	Визуализируются при обычном осмотре (до 0,5 мкм)
4	Значительное число	0,5–5 мкм
5	Поверхностью с тотальным отслаиванием	>5 мкм

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

3.1 Распределение пациентов по группам исследования

На базе Первого МГМУ им.И.М.Сеченова и клиники частного профиля с 2011 по 2024 гг. было проведено обследование и лечение 450 пациентов с диагнозом K08.1 Потеря зубов (Частичная вторичная адентия) на фоне выявленного дефицита витамина D3 в отсутствие другой соматической патологии. Возраст пациентов варьировал от 25 до 50 лет [24, 44], т.е. входил в рамки молодого и среднего возраста по классификации ВОЗ (средний возраст составил $35,2 \pm 10,3$ лет).

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинской декларацией и по согласованию с локальным этическим комитетом (протокол № 34–20 от 09.12.2020).

В соответствии с критериями включения и исключения в исследование вошли 384 пациента. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в Таблице 8.

Таблица 8 – Распределение пациентов по полу и возрасту

Пол	Возраст, лет		Всего, чел
	18 (25)-44	44-50	
Мужчины, чел.	104 (27,1%)	40 (10,4%)	144 (37,5%)
Женщины, чел.	190 (49,5%)	50 (13%)	240 (62,5%)
Всего	294 (76,6%)	90 (23,4%)	384 (100%)

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

2. Возраст не менее 18 лет и не более 50 лет

3. Установленный диагноз: потеря зубов (K08.1-МКБ 10), дефицит витамина D3.

4. Отсутствие тяжелой соматической патологии.

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Возраст менее 18 и более 50 лет.
2. Беременность, кормление грудью
3. Наличие сопутствующей патологии: заболеваний крови, декомпенсированного сахарного диабета, иммунодефицитных состояний, туберкулеза, злокачественных новообразований.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.
2. Беременность
3. Несоблюдение пациентом послеоперационных рекомендаций.
4. Изменение адреса проживания

У всех пациентов проводили сбор жалоб, анамнеза жизни и анамнеза заболевания, проводили клинический осмотр с оценкой состояния зубочелюстной системы.

3.2 Клиническое исследование

При первом посещении всем пациентам проводили вне- и внутриротовой осмотр.

При внешнем осмотре оценивали состояние кожных покровов и видимых слизистых, изменения их цвета, общую конфигурацию лица, амплитуду открывания рта, пальпацию регионарных лимфатических узлов и областей проекции височно-нижнечелюстных суставов и характер движения в них, наличие девиации челюсти при открывании рта, щелчков и хруста.

При внутриротовом осмотре проводили осмотр зубных рядов, перкуссию всех зубов и пальпацию альвеолярного отростка верхней челюсти и альвеолярной части нижней челюсти [2], слизистой всех отделов, в том числе -щек, языка, подъязычной области.

С помощью микрометра проводили предварительного измерение толщины альвеолярного гребня в области отсутствия зубов и приблизительную толщину мягких тканей для анализа биотипа десны.

После проведения оперативного лечения по установке дентальных имплантатов и сопутствующих операций по увеличению параметров альвеолярного гребня челюстей использовали указанный выше алгоритм с дополнительной оценкой послеоперационной раны- состояния слизистой, швов, степень выраженности боли в раннем послеоперационном периоде.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 13.

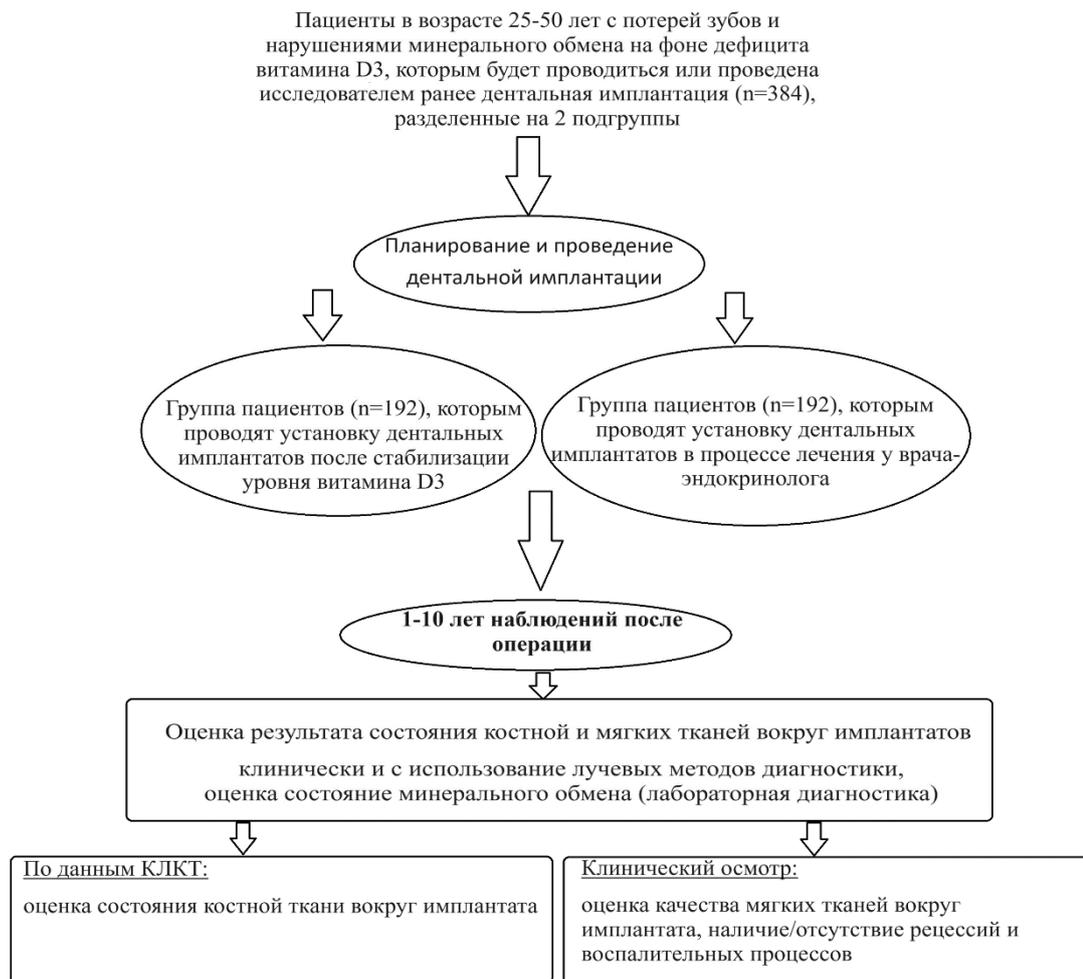


Рисунок 13 – Дизайн клинического исследования (n=384)

Всем пациентам проводили установку дентальных имплантатов и осуществляли дополнительные операции по увеличению высоты и/или ширины альвеолярного гребня с применением костнопластических материалов (гидроксиапатит – “Bio-Oss”, “Гистографт”, коллагеновая мембрана “BioGide”) [300], по возможности осуществляли консервацию лунки на этапе удаления зубов

для потенциального улучшения условий области будущей дентальной имплантации как по высоте и ширине альвеолярного гребня, так и по плотности костной ткани (оптической плотности в единицах Хаунсфилда по результатам КЛКТ).

Техника консервации лунки

В условиях местной анестезии Sol.Ultrakaini 1:200000 выполняли разрушение круглой связки зуба с последующим его разделением на 2-3 части по вертикальной плоскости и удаление каждой части щипцами или элеваторами с максимально возможным сохранением стенок альвеолы для каждого клинического случая. При удалении зубов на нижней челюсти в жевательном отделе проводниковую анестезию (мандибулярную) осуществляли с помощью разработанного нами навигатора (Патент на полезную модель 220892 U1, 10.10.2023, Приложение Б) [103]. Проводили кюретаж до полного удаления грануляций и фиброзной ткани, промывание 0,05% водным раствором антисептика. Проводили контрольную внутриротовую рентгенографию. Повторяли кюретаж лунки, заполняли рыхло лунку на $\frac{3}{4}$ по высоте костнопластическим материалом (гидроксиапатит – «Bio-Oss», «Гистографт»), смешанным в пропорции 2:1 с физиологическим раствором, сверху укладывали в два слоя обогащенную тромбоцитами плазму или коллагеновую губку, края лунки сближали рассасывающимся шовным материалом 4/0 крестообразным и горизонтальным матрацным швами, которые снимали через 14 суток (Рисунок 14).

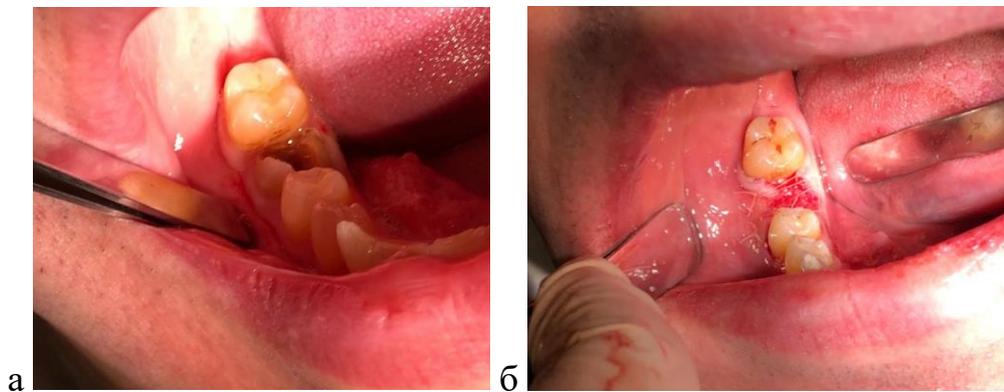


Рисунок 14 – Консервация лунки зуба: а) вид зуба до удаления; б) вид лунки после удаления зуба и ее консервации костнопластическим материалом

При необходимости удаления зубов в пределах зубного ряда также проводили консервацию лунки с указанными выше материалами. Контрольное лучевое исследование проводили через 3 месяца после операции.

В случае установки нескольких дентальных имплантатов проводили изготовление хирургических шаблонов под полный протокол с применением набора One Ridge (Osstem, Ю. Корея).

При недостатке мягких тканей вокруг имплантата на этапе установки формирователя десны проводили увеличение объема с помощью соединительнотканного трансплантата с твердого неба [20, 29, 40, 35] (Рисунок 15).

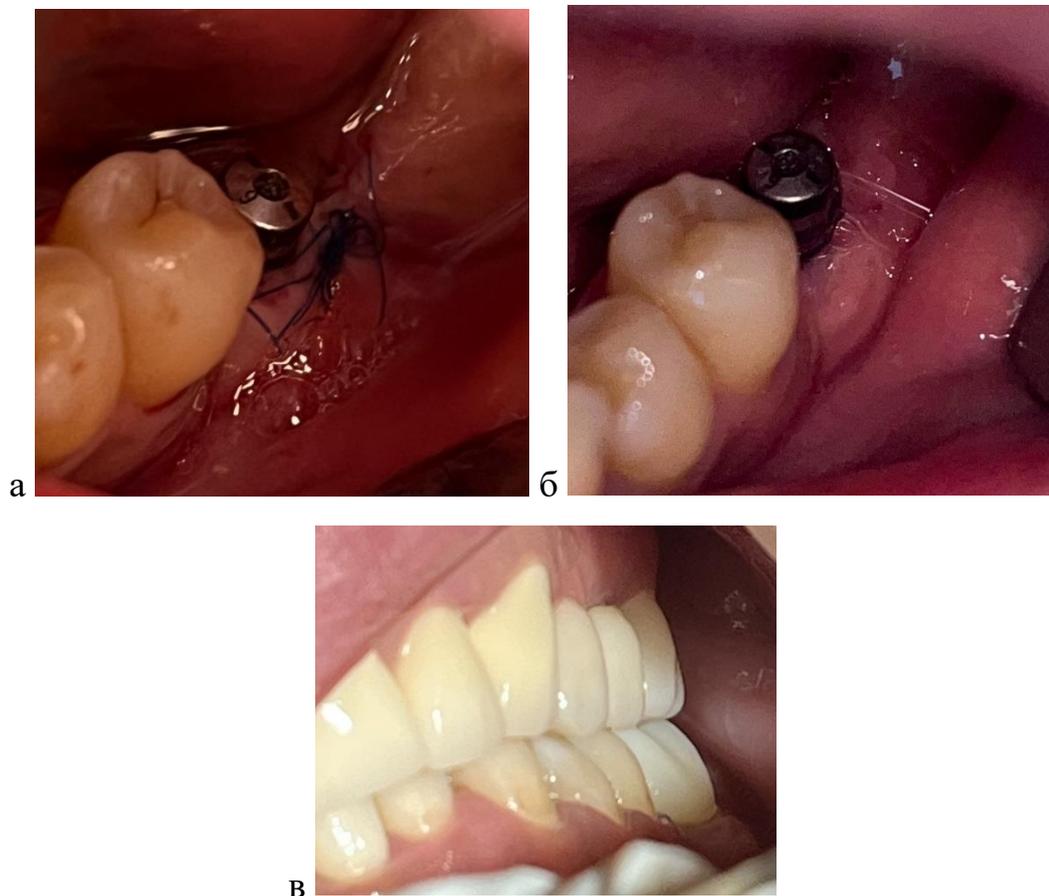


Рисунок 15 – Увеличение мягких тканей в области установленного формирователя десны с помощью десневого соединительнотканного трансплантата: а) вид реципиентной зоны сразу после операции; б) мягкие ткани в области операции через 1 месяц после; в) область операции через 1 год

Лечение осложнений

В обеих группах было отмечено развитие периимплантита. Было проведено лечение 10 пациентов в период с 2018 по 2024 гг. на базе ПМГМУ им. Сеченова. Диагноз был поставлен в соответствии с критериями периимплантита, утвержденными на конгрессе FDI в 2017 [291]: по данным лучевых методов исследования потеря кости ≥ 3 мм в сочетании с кровотечением и глубиной зондирования ≥ 6 мм [28].

Критерии включения в группу лечения:

- возраст пациентов – 25-50 лет;
- подтвержденный диагноз периимплантит;
- отсутствие острого гнойного процесса;
- отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний или активного очагового или диффузного воспалительного процесса, включая острые респираторные заболевания;
- письменное или устное соглашение на участие в исследовании;
- стабильность дентального имплантата [28].

Критерии невключения:

- возраст пациента младше 18 или старше 50 лет;
- активный воспалительный процесс в острой стадии;
- тяжелое сопутствующее заболевание;
- подвижность дентального имплантата [28].

Всего было включено 10 пациентов, которые отказались от радикальной имплантопластики.

До начала лечения всем больным было проведено клиническое и рентгенологическое обследование (фокусная внутриротовая рентгенограмма, ОПТГ или конусно-лучевая компьютерная томография при тяжелом течении, т.е. при потере костной ткани более 6 мм и наличии нескольких периимплантатных карманов).

Всем пациентам была проведена профессиональная гигиена с применением ультразвука; удаление зубного налета проводили порошком Airflow и насадкой

(Airflow Prophylaxis Master, EMS, EMS, Швейцария) вокруг всех зубов и дентального имплантата, с использованием насадки PI EMS для Piezon с пластиковым покрытием) [28].

После выполнения гигиены всех пациентов случайным образом определили в две группы:

1 группа (n=5) – были осуществлены инъекции коллагенового геля в периимплантатные карманы и мягкие ткани вокруг дентального имплантата.

2 группа (n=5) – проведен лазерный кюретаж излучением диодного лазера с длиной волны 970 нм («ИРЭ-Полюс» (Россия)).

Техника проведения инъекции описана в нашей предыдущей серии клинических случаев [338].

Для осуществления контроля были использованы следующие критерии:

- глубина зондирования периимплантных карманов возле дентальных имплантатов;
- толщина мягких тканей в проекции шейки имплантата;
- рентгенологически стабилизированный процесс (отсутствие дальнейшей потери костной ткани);
- отсутствие/наличие обострения периимплантита в течение всего периода наблюдения (1 год).

Зондирование глубины проводили градуированным зондом из медицинской стали PCPUNC15 (HLW, Германия) в периимплантатном кармане у дентального имплантата от верхнего отдела прилежащей слизистой оболочки в области шейки коронки до дна кармана. При зондировании также отмечали появление гноя или кровотечения. Глубину зондирования оценивали до лечения, через 6 и 12 месяцев после лечения [28].

Толщину мягких тканей измеряли металлическим стоматологическим зондом 19 мм (Surgicon Pvt Ltd, Пакистан) в середине прикрепленной к шейке коронки слизистой оболочки до достижения кости или дентального имплантата. Оценку проводили до лечения, через 6 и 12 месяцев после лечения.

Все процедуры были выполнены в условиях аппликационной анестезии 10%-ным лидокаином в форме спрея.

Контрольные осмотры проводили через 6 и 12 месяцев после лечения [28].

В нашем исследовании был использован ксеногенный коллагеновый гель «Коллост» (BioFARMAC HOLDING, Москва, Россия).

Инъекционные коллагеновые импланты были произведены в BIOPHARMAC HOLDING LLC (Москва, Россия). Сырье – бычья кожа – было получено в Zarechnoe LLC (Воронежская область, Россия). Шкуры обезвоживали серно-натриевым и известковым способом. Затем механически удалили подкожный жир. Подготовленные шкуры разрезали на прямоугольные фрагменты. Затем из фрагментированных шкур методом щелочной экстракции был выделен коллаген. Выделенный коллаген высушили, измельчили в мельнице Pulverisette 19 (Fritsch, Германия) и диспергировали в 10% растворе глюкозы до достижения конечной концентрации коллагена 7%. Полученный материал упаковывали в шприцы, закрывали крышкой и стерилизовали радиацией [28].

Нативная трехспиральная структура коллагеновых волокон сохраняется в процессе изготовления материала, имеет высокие показатели стабильности и является матрицей для направленной регенерации тканей. Эти характеристики материала использовались в различных областях медицины в нескольких исследованиях.

Техника введения

Под аппликацией 10% раствором лидокаина (ФармСтандарт, Россия) и инфильтрационной анестезией 4% Articaine 1:200000 (Inibsa, Испания) в одноразовой картриджной шприц-системе «Артиджект» (РусФарм, Россия) промывали периимплантатные карманы (игла 26G) раствором антибиотика Линкомицин (Белмедпрепараты, Беларусь). На следующем этапе вводили 7% бычий коллаген Коллост (БиоФармахолдинг, Москва) по 1,0 мл (игла 29-30G) в периимплантатные костные карманы до их заполнения (в вертикальном направлении), затем в мягкие ткани рядом дефектом мягких тканей (ближе к шейке коронки) в поперечном направлении вводили примерно 0,1-0,2 мм препарата в

каждую точку. Всего было 6 точек для внутридесневых инъекций: две вестибулярные точки примерно на 1 мм от линии визуализации ДИ, в 1 точке – между ДИ и каждым соседним зубом, 1 точка – примерно на середине проекции длины ДИ, 2 точки – в проекции десневых сосочков. После инъекций накладывали пародонтальную повязку (Солкосерил стоматологический гель, Меда, Швейцария) (Рисунок 16) [28].

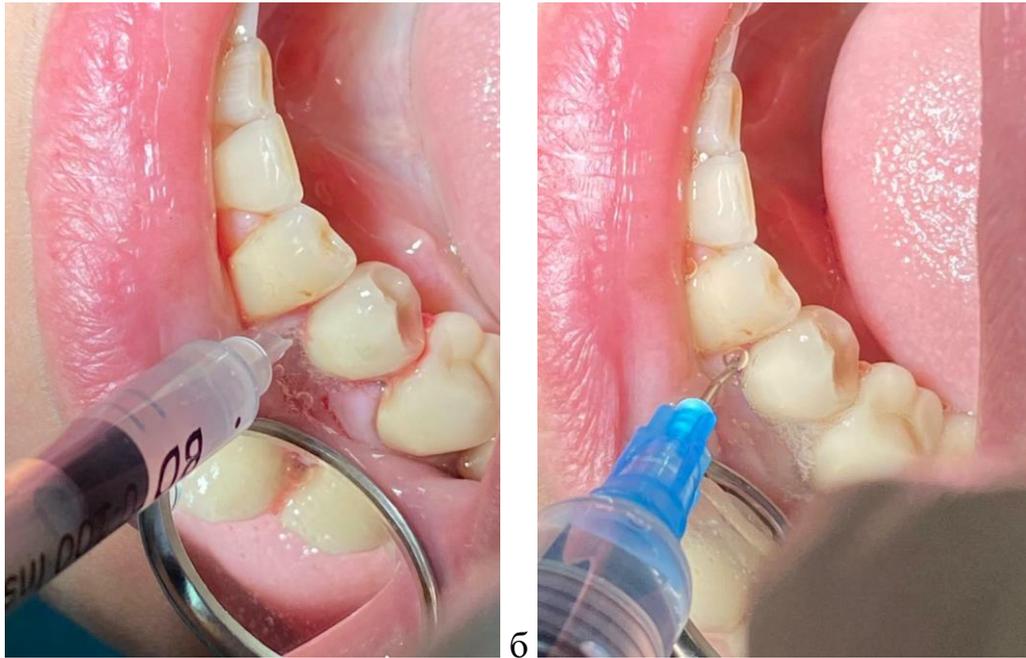


Рисунок 16 – Техника введения коллагенового геля у пациента с периимплантитом: а) промывание патологического кармана у дентального имплантата в позиции 3.4 антисептическим раствором (0,05% водный раствор хлоргексидина); б) введение ксеногенного коллагенового геля в патологический карман

Лазерная бактерицидная обработка

В группе 2 (n=5) после профессиональной гигиены проводили обработку периимплантатных карманов вокруг дентальных имплантатов [16, 67, 148] с помощью диодного лазера «ИРЭ-Полус» (Россия) с длиной волны 970 нм и мощностью 1,5 Вт в течение 2 минут (по 1 минуте с вестибулярной и оральной/небной стороны) с использованием импульсно-периодического режима (Рисунок 17).



Рисунок 17 – Лазерная бактерицидная обработка периимплантатных карманов у пациента с периимплантитом в позиции 3.6 (диодный лазер “ИРЭ-Полус” [6]).

3.3 Лучевые методы исследования

Исследование зубочелюстной системы

Всем пациентам при планировании оперативного вмешательства кроме обзорной рентгенографии челюстей и внутриротовой фокусной рентгенографии проводили конусно-лучевую компьютерную томографию челюстей с особым акцентом на область будущей операции на томографе PointNix 500 (Ю. Корея): определяли высоту и ширину альвеолярного гребня, оптическую плотность костной ткани в области операции (Рисунок 18).

КЛКТ проводили на дооперационном этапе, сразу после установки дентальных имплантатов – ОПТГ, при установке формирователя десны – ОПТГ или внутриротовую фокусную рентгенографию.

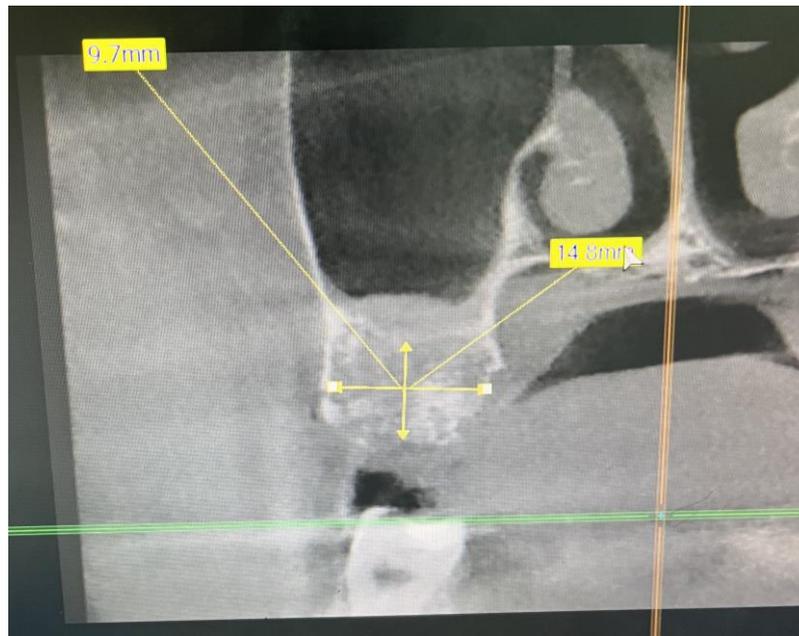


Рисунок 18 – Измерение высоты и ширины и альвеолярного гребня в области планируемой операции [2]

Исследование минеральной плотности скелета

С целью потенциального определения изменений минеральной плотности скелета в целом для проверки гипотезы о влиянии дефицита D3 на развитие остеопении или остеопороза выборочно пациентам проводили двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DXA) (n=6) и количественную костную компьютерную томографию (QCT) (n=6).

DXA проводили на денситометре рентгеновском костном DEXXUM-3 (Osteosys, Ю.Корея) Результаты получены в виде минеральной плотности костей в г/см. кв, в виде Т-критерия – отношения фактической костной массы пациента к типовой (максимальной) костной массы молодых здоровых пациентов того же пола, рассчитанное в виде величины стандартного отклонения (SD) и в виде Z-критерия – отношения костной массы пациента к средневозрастной костной массе референсной группы, рассчитанной в виде величины стандартного отклонения. Толщина среза составила 0,5 мм. Режим томографирования: непрерывный, 1 мин 25 сек – 3 мин 50 сек. Доза излучения при исследовании – ниже 10 м Rem на одно обследование (расстояние 5 м), ниже 1 м Rem (расстояние 5 м). МПК у лиц моложе 50 лет оценивали по Z-критерию, при этом она считалась низкой при значениях $\leq -2,0$ CO [6, 19]. Методика проведения исследования приведена ниже (Рисунок 19).



Рисунок 19 – Методика проведения денситометрии скелета

QCT проводили на 640-спиральном компьютерном томографе Toshiba Aquilion ONE (Рисунок 20). Толщина среза составила 0,5 мм. Режим томографирования: спиральный, без внутривенного контрастирования. Эффективная доза при исследовании – 3 мЗв. Контрольными точками являлись поясничные позвонки 1-3 (L1, L2, L3) и шейка левой бедренной кости, в которых оценивали среднюю минеральную плотность по T- и Z-критериям.

Методика проведения компьютерной денситометрии:

- во время процедуры, когда измеряют плотность костной ткани шейки бедра, позвоночника, пациент лежит на мягком «столе» томографа. Стол перемещается внутри гентри томографа, рентгеновские лучи проходят через тело пациента и попадают на детектор;
- пациент должен лежать максимально неподвижно, чтобы избежать нечеткости изображения. На несколько секунд его даже могут попросить задержать дыхание;
- тест длится обычно 5–10 минут. Во время обследования человек не испытывает никаких дискомфортных ощущений.



Рисунок 20 – Положение пациента в компьютерном томографе при проведении исследования [44]

3.4 Лабораторные исследование (уровень витамина D3, маркеров остеогенеза, гормональный профиль)

Все пациенты в плановом порядке проходили дообследование с целью выявления сопутствующей патологии и дефицита витамина D3.

Анализы перед операцией:

- общий анализ крови (лейкоциты, нейтрофилы, эритроциты, тромбоциты, лимфоциты, эозинофилы, моноциты, гемоглобин, гематокрит);
- биохимический анализ крови (глюкоза натощак, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, креатинин, билирубин – общий и прямой, альбумин);
- коагулограмма (протромбиновое время, АЧТВ, фибриноген);
- гормоны (витамин D3 общий (холекальциферол), ТТГ – тиреотропный гормон, паратгормон (паратиреоидный гормон));
- общий кальций крови;
- дополнительно- P1NP, СТХ [24, 44];
- анализ крови на ВИЧ, сифилис, гепатит В и С;
- суточная экскреция кальция с мочой.

Маркеры остеогенеза P1NP – маркер формирования костного матрикса (N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа/ Intact N-Terminal Propeptide of Type 1 Procollagen, Procollagen Type I Intact N-Terminal, PINP) и СТХ (Сывороточный сшитый С-телопептид коллагена I типа /C-telopeptide of type I collagen) с учетом их показательности только при оценке в динамике в течение нескольких месяцев не являлись обязательными, а лишь дополнительными. P1NP определяли методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа в нанограммах на миллилитр, СТХ – в нанограммах на микромоль.

В случае выявления дефицита витамина D3 пациентов направляли к эндокринологу для дообследования.

При наличии другой сопутствующей патологии, которая могла бы повлиять на результаты дентальной имплантации, пациентам проводили стоматологическое лечение в необходимом объеме, однако не включали в группу исследования.

3.5 Статистическая обработка данных

Для анализа результатов исследования мы проводили статистическую обработку данных в программах Excel (Windows 11, 2022, Microsoft, США) и Rstudio (свободная лицензия, язык программирования Python).

При изучении количественных признаков проводили определение средних значений, стандартных отклонений и медиан. Сравнение между группами проводили после проверки нормальности распределения выборок (Шапиро-Уилкс тест): две группы – критерий Манна-Уитни (ненормальное распределение) или Т-Стьюдент (нормальное распределение); более двух групп – критерий Краскелла - Уоллиса (ненормальное распределение или ANOVA (нормальное распределение)).

При сравнении частоты встречаемости признака проводили анализ 4-х и 5-ти – полных таблиц и критерия хи-квадрат Пирсона.

Наличие корреляции между несколькими факторами проводили с помощью критерия Пирсона, а плотность связи оценивали с помощью критерия Спирмана.

Статистически значимыми результаты считали при достоверности более 95% ($p < 0,05$) [17, 24].

Основопологающей нулевой гипотезой μ_0 для первой части исследования – экспериментальной- было утверждение «нет различий в плотности костной ткани лабораторных животных при остеоинтеграции имплантатов» по данным гистологического исследования [17, 24] и «нет различий в степени повреждения поверхности дентальный имплантатов при воздействии лазерного излучения и традиционных инструментов для кюретажа» при проведении электронной сканирующей микроскопии и для второй части исследования – клинической- утверждение «нет различий в успешности дентальной имплантации при установке дентальных имплантатов пациентам с дефицитом витамина D3 – в группе с началом лечения витамином D3 и в группе пациентов с установленными имплантатами после стабилизации уровня витамина D3».

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ ВРАЧЕЙ-СТОМАТОЛОГОВ

С февраля 2021 г. по май 2022 г. было проведено наблюдательное исследование в виде анкетирования врачей-стоматологов в 4 регионах Российской Федерации: Центральном, Северо-Западном и Приволжском федеральном округах, а также в Республике Татарстан. Всего в исследовании приняли участие 103 стоматолога (51 хирург и 52 ортопеда) от 25 до 71 лет. Средний возраст хирургов – $37,0 \pm 10,3$ года, медианный – 36 лет; средний возраст ортопедов – $42,6 \pm 12,6$ года, медианный – 42 года (Рисунок 21) [2].

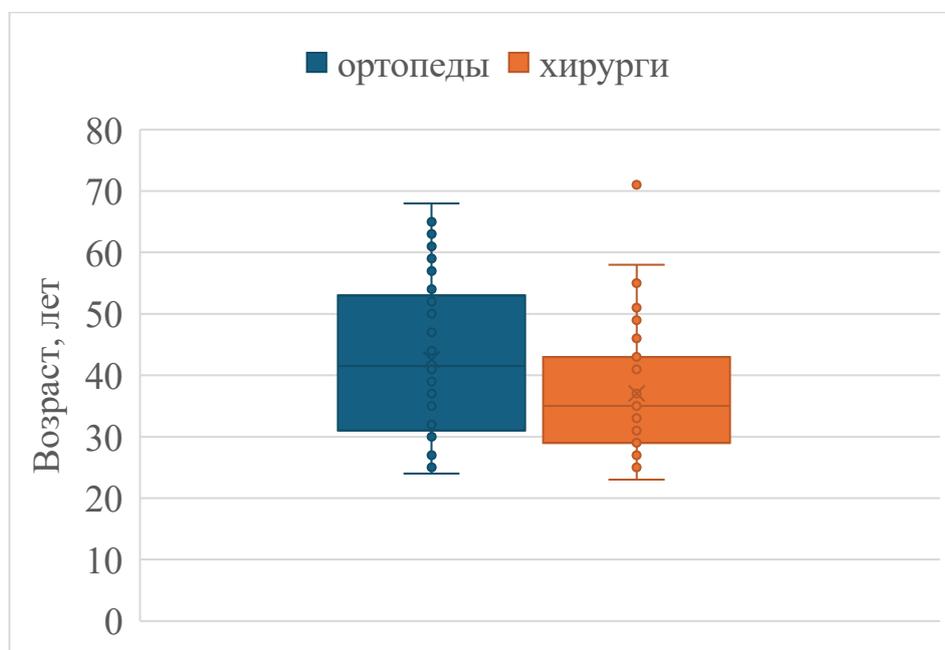


Рисунок 21 – Возраст респондентов среди врачей: стоматологов-хирургов и стоматологов- ортопедов [2]

Стаж респондентов составлял от 5 до 50 лет, причем в среднем он был выше у ортопедов (15 лет), чем у хирургов (13 лет) (Рисунок 22). Преобладающее большинство респондентов, 65% хирургов и 80% ортопедов, работает в государственных лечебно-профилактических учреждениях [2].

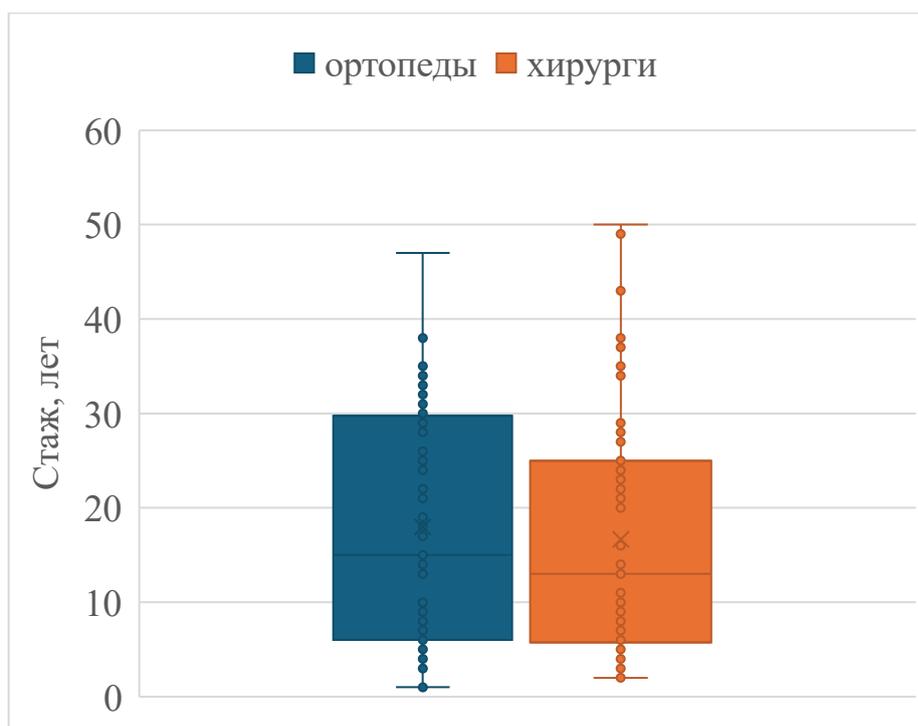


Рисунок 22 – Стаж врачей-стоматологов: хирургов и ортопедов

По среднему количеству установленных за год или послуживших опорой для протетических конструкций дентальных имплантатов отмечено большое расхождение – около 120 имплантатов – между хирургами и ортопедами, 147 первых и 23,5 и импланта в год соответственно (Рисунок 23).

Осложнения чаще встречались у хирургов, чем у ортопедов, в 4,11% и 1,42% случаев соответственно (Рисунок 24). Отторжение имплантов встречалось примерно одинаково часто у стоматологов-ортопедов и стоматологов-хирургов – в 0,5 и 1,3% случаев соответственно ($p < 0,001$). Опрошенные отметили низкую частоту развития мукозита (0,64% и 0,95% соответственно, $p > 0,05$). На этапе хирургического лечения периимплантит случался чаще по сравнению с ортопедическим (0,28% и 2,6% соответственно, $p < 0,001$), однако его частота не превышала общеизвестный уровень [2].

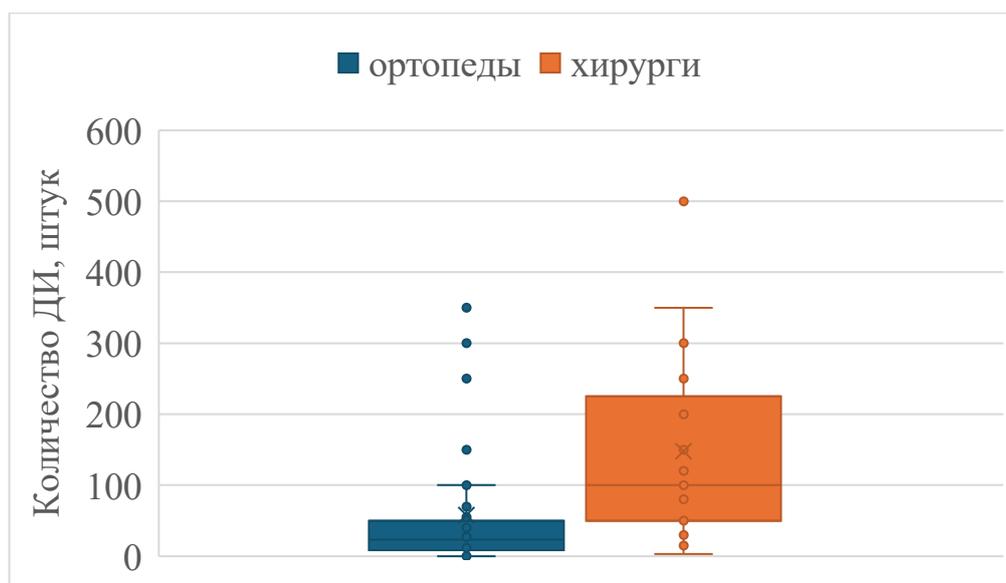


Рисунок 23 – Количество дентальных имплантатов в год – установленных или послуживших опорой для протетических конструкций ($Z = -4,5$, $p < 0.001$): Медиана ортопеды = 23,5, Медиана хирурги = 100

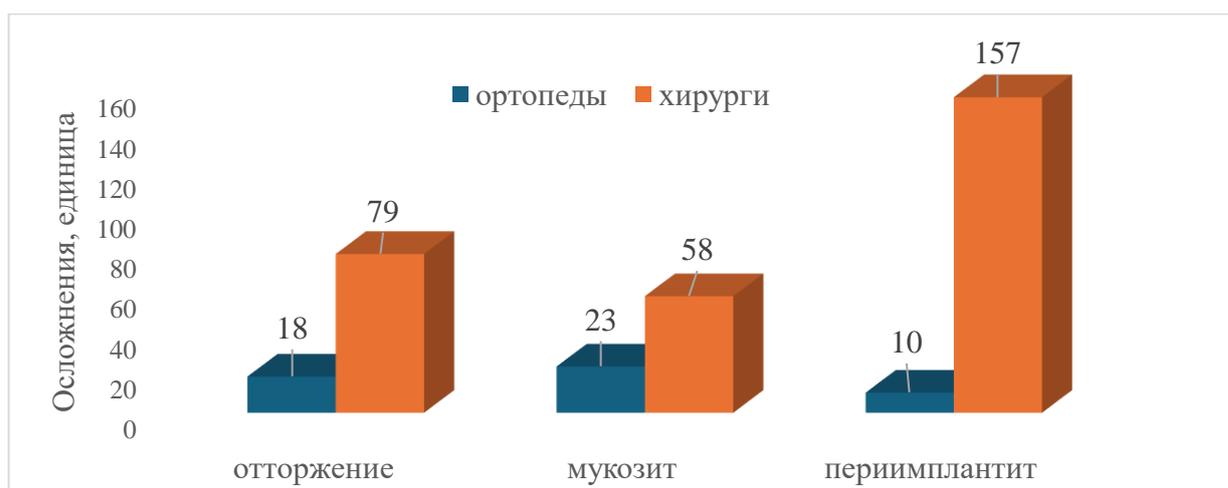


Рисунок 24 – Структура и частота осложнений дентальной имплантации по результатам анкетирования врачей-стоматологов – хирургов и ортопедов

При лечении осложнений дентальной имплантации на хирургическом приеме преобладало удаление имплантов (53,1%) над резекционными (8,2%) и регенеративными методами (38,7%). Ведущей тактикой для стоматологов-хирургов при развитии осложнений было направление к врачу-эндокринологу (46,2%), несколько реже (42,3%) проводили повторную дентальную имплантацию без выявления причины потери предыдущих, параллельно лечение с другими специалистами проводили только в 11,5% случаев.

Ведущей тактикой стоматологов-ортопедов являлось направление пациентов к эндокринологу для дальнейшего обследования и лечения (43,6%). Примерно с одинаковой частотой (30,8% и 25,6% соответственно) проводили замену конструкции и сочетали направление на консультации к другим специалистам и проведением дентальной имплантации.

Углубленное лабораторное обследование с определением маркеров минерального обмена назначали 22% хирургов и 25% ортопедов, причем только после развития осложнений [2].

Резюме

Исследование по анкетированию врачей-стоматологов (ортопедов и хирургов) для оценки результатов дентальной имплантации и анализа частоты назначения лабораторного обследования, а также тактики при развитии осложнений показал частоту развития осложнений, как на хирургическом, так и на ортопедическом этапе, не превышающую общемировую (менее 5%), преобладание в структуре осложнений на хирургическом этапе – периимплантита, на ортопедическом – мукозита; низкую частоту назначения лабораторного обследования пациентов моложе 50 лет с целью определения минерального обмена как среди ортопедов, так и среди хирургов (около 20%) и только в случае развития осложнений; преобладание среди хирургических методов лечения периимплантита регенеративных и резекционных при более низкой частоте проведения удаления дентальных имплантатов; низкую частоту направления пациентов даже при выявленных нарушениях минерального обмена к эндокринологу и другим специалистам (до 35% случаев развития осложнений) [2].

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D₃ НА ОСТЕОИНТЕГРАЦИЮ ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ НА СОЗДАННОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ (КРОЛИКИ)

5.1 Результаты контрольных осмотров лабораторных животных в эксперименте

При контрольных осмотрах на 3, 5 и 7 сутки было отмечено развитие умеренных отека и гиперемии с их полным нивелированием к 7 суткам. Результаты представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Динамика локальных отека и гиперемии у лабораторных животных в эксперименте

Критерий	3 сутки	5 сутки	7 сутки	P
Отек				<0,05 (0,00001)
Me±m	1,67±0,2	1	0	
Median	2	1	0	
Min-max	1-2	1	0	
Гиперемия				<0,05 (0,000042)
Me±m	1,33±0,52	1	0	
Median	1	1	0	
Min-max	1-2	1	0	

5.2 Результаты морфологического исследования

При гистоморфометрическом анализе было выявлено, что у D₃-дефицитных кроликов через 3 месяца после имплантации прирост периметра контакта костной ткани к имплантату (ВІС) составил (40 ± 7) [17] процентных пункта и был статистически значимым (p = 0,004). До начала регенерации ВІС составлял (18 ± 6)% и после 3 месяцев – (58 ± 13)% (Рисунок 25).

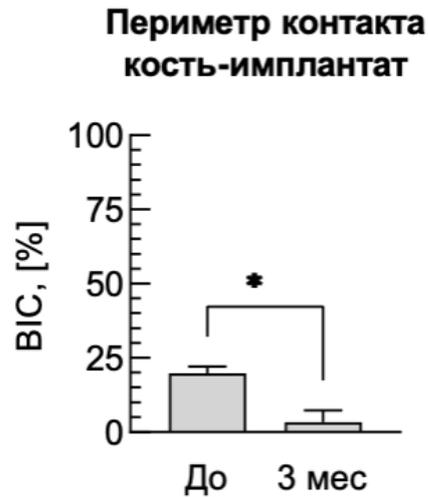


Рисунок 25 – Прирост индекса BIC (относительный периметр контакта контактной ткани к имплантату) в процессе репаративной регенерации костной ткани у D₃-дефицитных кроликов

Прирост был связан прежде всего с вращением новообразованной костной ткани между витками имплантатов (Рисунок 26).

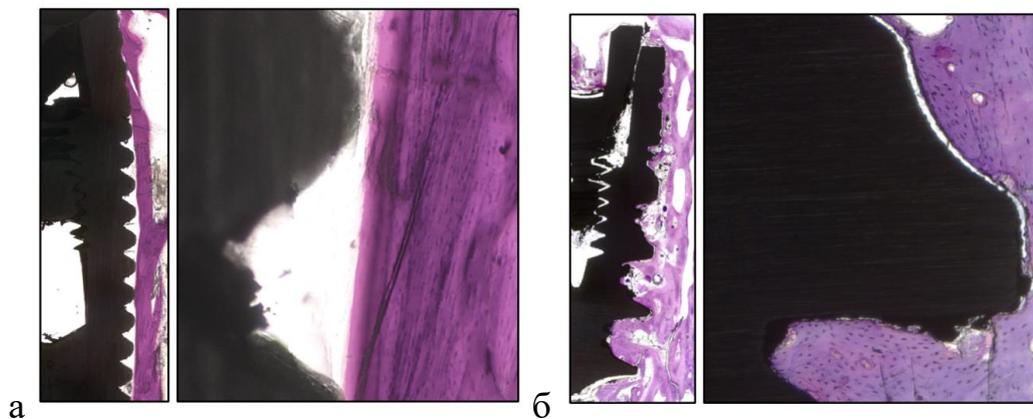


Рисунок 26 – Костная ткань вокруг имплантата: а) до регенерации сразу после установки имплантата, окраска Г-Э, объектив х5; б) через 3 месяца после установки имплантата окраска Г-Э, объектив х5

Для выявления объема вовлеченных в регенерацию клеток был определен относительный объем остеоцитов в новообразованной костной ткани между витками имплантата через 3 месяца после установки имплантата и произведено сравнение с костной тканью непосредственно после установки имплантата до начала регенерации. И было показано, что у D₃-дефицитных кроликов через 3

месяца после имплантации относительное количество остеоцитов (N.Ot) в области регенерата между витками имплантата составило $(12 \pm 2) \times 10^3$ клеток в 1 мм^2 . До начала регенерации в области материнской кости N.Ot был равен $(20 \pm 2) \times 10^3$ клеток в 1 мм^2 (Рисунок 27). Разница была статистически значимой и составила $(8 \pm 1) \times 10^3$ клеток в 1 мм^2 ($p < 0,001$). В процентном отношении снижение уровня остеоцитов в регенерате составило $(40 \pm 7)\%$.

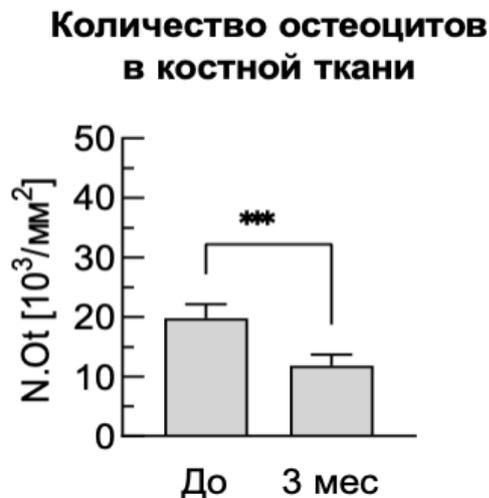


Рисунок 27 – Количество тысяч остеоцитов в одном квадратном миллиметре костной ткани между витками имплантата

Гистологические срезы декальцинированных отломков костной ткани в области между витками резьбы имплантата позволили выявить следующие закономерности: принципиальные особенности в строении костной ткани через 3 месяца после имплантации у кроликов с дефицитом витамина D₃ визуально не были определены (Рисунок 28).

Костная ткань в области контакта с имплантатом представляла собой молодую пластинчатую костную ткань (Рисунок 28 а, б). Линии напластования наблюдались концентрической формы вокруг сосудов, то есть наблюдалось формирование молодых остеонов (Рисунок 28 в, г). На удалении от контакта с имплантатом от около 0,5 до 1,5 мм наблюдалось формирование межбалочных пространств, заполненных микрососудами, соединительной и жировой тканью (Рисунок 28 д, е). В ряде случаев в межбалочном пространстве были обнаружены

признаки дистрофического кальциноза (Рисунок 28 ж, з). Участки врастания сосудов с остеокластической резорбцией ближе к вершине витка имплантата свидетельствовали об активной перестройке костной ткани. О продолжении процесса неоостеогенеза свидетельствовали очаги неоостеогенеза в отдельных областях, ранее заполненных соединительной тканью (Рисунок 28 к, л).

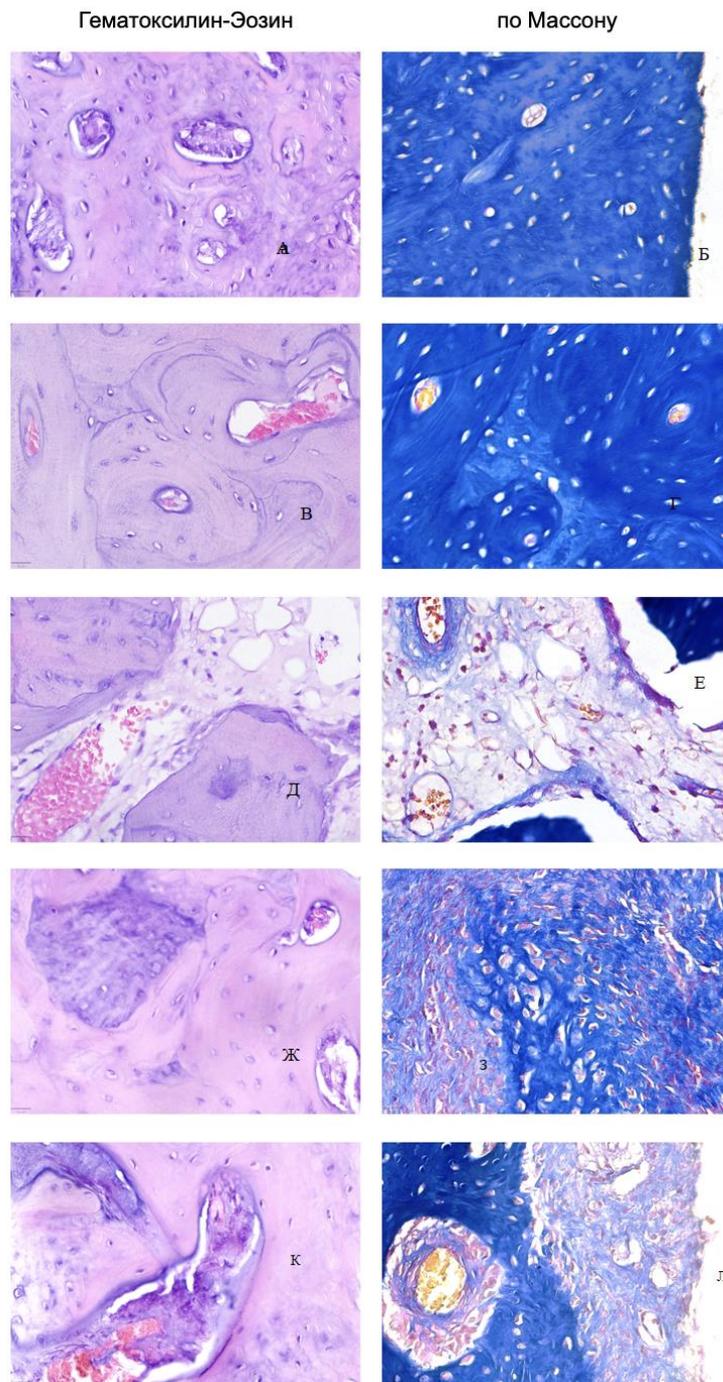


Рисунок 28 – Декальцинированные срезы костной ткани кроликов с дефицитом витамина D₃ в области ближе к шейке имплантатов: объектив x20

Таким образом, были получены данные о том, что D3-дефицитные кролики сохраняют способность к регенерации костной ткани и остеоинтеграции имплантата, однако снижается количество вовлеченных в построение костной ткани клеток, что определяется снижением относительного количества остеоцитов в регенерате на $(40 \pm 7\%)$ по сравнению с материнской костью сразу после имплантации до начала регенерации.

Результаты апробации титановой сетки для направленной костной регенерации по данным гистологического метода исследования

На микрофотографиях изображен участок дефекта рядом с поверхностью костной ткани. Участок дефекта заполнен плотной соединительной тканью с высокой плотностью фибробластов, а также инфильтрированной макрофагами и лимфоцитами, определяются зоны остеогенеза в виде минерализованных балок с остеоцитами и признаками образования остеонов (Рисунок 29).

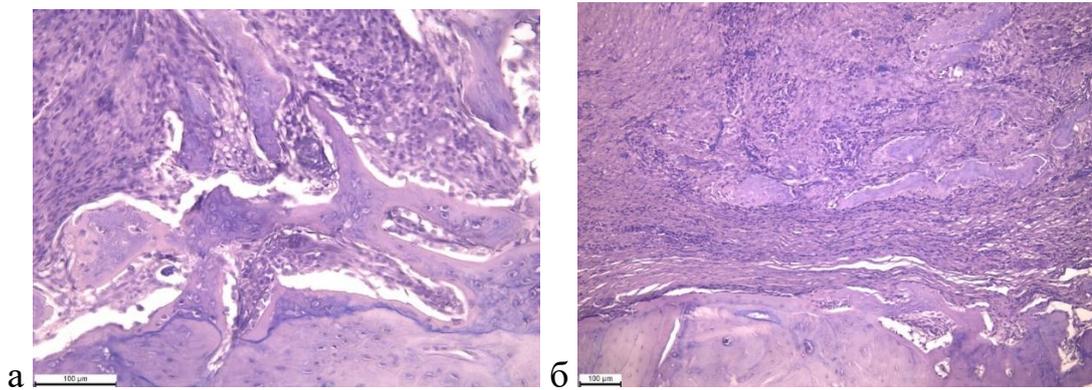


Рисунок 29 – Область остерегенерата нижней челюсти после удаления титановой сетки. Окраска гематоксилин- эозином: а) x50; б) x200

ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ СКАНИРУЮЩЕЙ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ

Диодный лазер

Анализ поверхности дентальных имплантатов Straumann после воздействия лазерного излучения аппаратом «ЛСП- ИРЭ – Полнос» показали отсутствие повреждений при воздействии обеих выбранных мощностей (1 и 2 Вт), что соответствовало интактной поверхности ДИ до эксперимента [17, 39] (Рисунок 30 а).

При визуализации поверхности ДИ Astra Tech при аналогичном воздействии лазера «ЛСП ИРЭ – Полнос» (1 Вт и 2 Вт) также не было обнаружено признаков повреждений какого-либо характера [17] – 0 баллов (Рисунок 30 б).

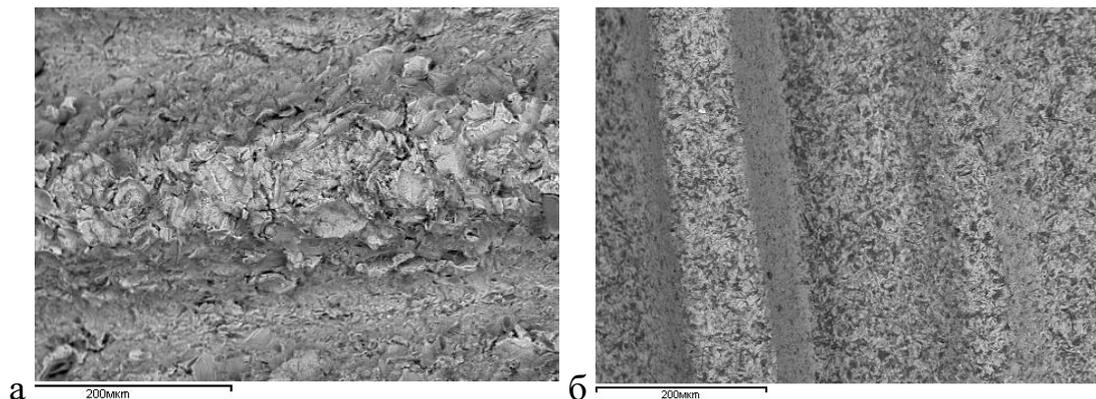


Рисунок 30 – Вид поверхности ДИ: а) Straumann – после воздействия диодного лазера (1Вт) в импульсном режиме; б) Astra Tech – после воздействия лазера «ЛСП ИРЭ – Полнос» (2 Вт)

При электронной микроскопии микрорельефа ДИ Osstem при воздействии лазерного излучения «ЛСП ИРЭ – Полнос» 1 Вт также не выявили повреждений, что было сопоставимо с характером поверхности ДИ до начала эксперимента. При повышении мощности до 2 Вт уже отмечали незначительные нарушения микрорельефа, приравненные 1 баллу, и оплавлению контура, оцененных в 2 балла (Рисунок 31 а).

При воздействии диодного лазера в импульсном режиме на поверхность ДИ Alpha Bio мощностью 1 Вт были выявлены немногочисленные повреждения,

оцененные в 1 балл (Рисунок 31 б). При повышении мощности до 2 Вт уже отмечали значительное разрушение микрорельефа – появление вздутий, трещин, участков отслаивания –, которые суммарно оценивали в 4–5 баллов.

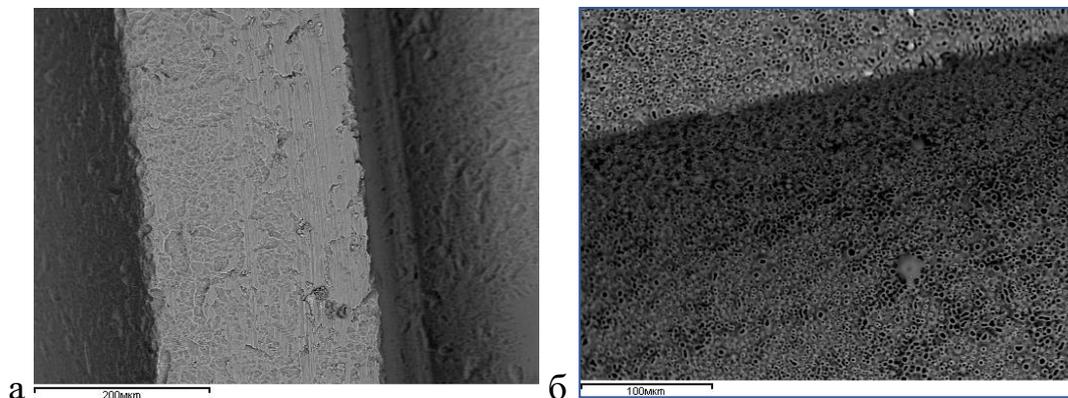


Рисунок 31 – Поверхность ДИ после воздействия излучения «ЛСП ИРЭ – Полюс»: а) Osstem – мощность лазера 2 Вт; б) Alpha Bio – мощность 1 Вт

При воздействии неодимового лазера (1 Вт, 40 Гц, 25 мДж) в ультракоротком импульсном режиме 350 мкс [17] на поверхность ДИ **Straumann** выявили незначительные повреждения, оцененные в 2 балла, но уже с видимым отслаиванием (3 балла). При увеличении частоты до 50 Гц и мощности до 2 Вт количество видимых дефектов увеличивалось, в том числе- с формированием больших вздутий (5 баллов) и видимых глазом трещин (3 балла) [17, 16, 67, 196] (Рисунок 32 а).

При аналогичном микроимпульсном режиме неодимового лазера с мощностью 1 Вт на поверхность ДИ **Astra Tech** выявили сплошное нарушение целостности микрорельефа (5 баллов) с отсложкой поверхности (5 баллов) и появлением видимых глазу трещин (3 балла) [17] (Рисунок 32 б). При воздействии лазерного излучения мощностью 2 Вт и частоте 50 Гц микрорельеф поверхности ДИ был поврежден полностью (5 баллов), выявлена отслойка участка (5 баллов) и увеличение количества трещин (3 балла).

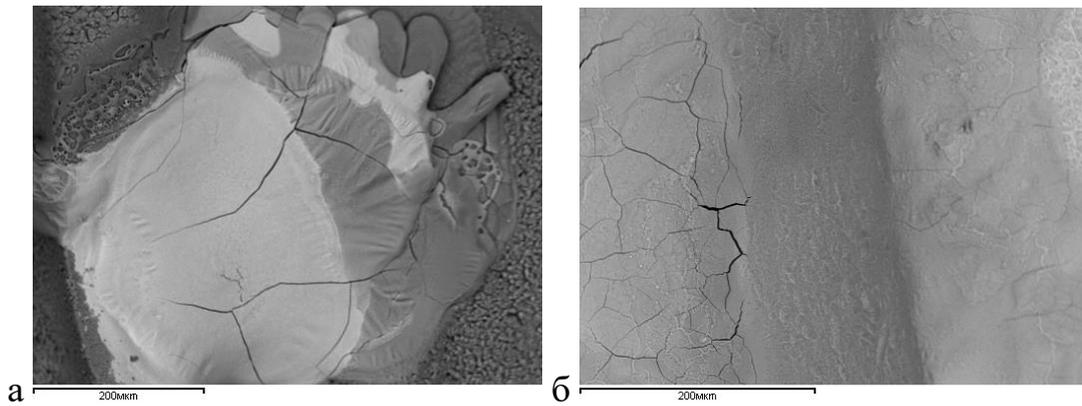


Рисунок 32 – Вид поверхности ДИ после воздействия неодимового лазера с мощностью 1 Вт: а) Straumann; б) Astra Tech

Воздействие лазерного излучения неодимового лазера мощностью 1 Вт и аналогичными частотой, энергией и характером импульсов на поверхность ДИ Osstem привело к формированию среднего числа дефектов микрорельефа (3 балла), однако с выраженной отсложкой и видимого размера трещин (5 баллов) (Рисунок 33 а). Увеличение мощности до 2 Вт и частоты до 50 Гц усилило повреждение микрорельефа с захватом всей площади воздействия (5 баллов), массивной отсложкой и большим количеством трещин (4 и 5 баллов соответственно) [17] (Рисунок 33 б).

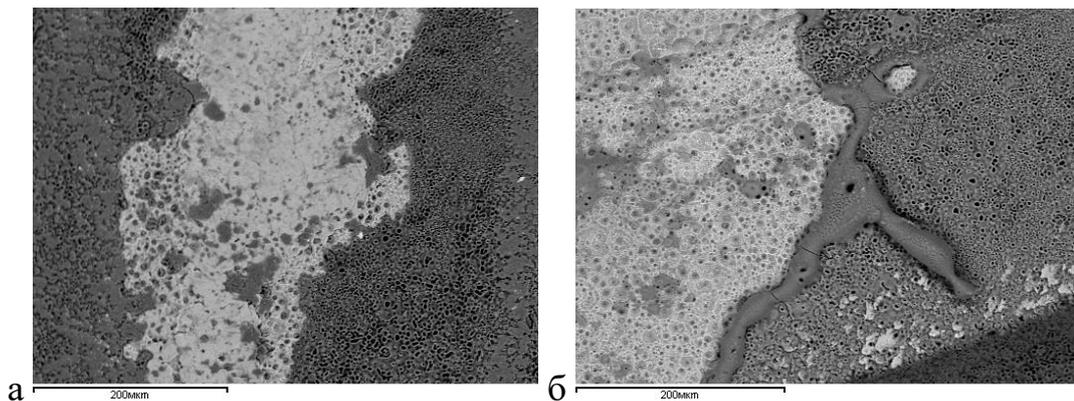


Рисунок 33 – Вид поверхности ДИ Osstem после воздействия неодимового лазера: а) мощность 1 Вт, 40 Гц; б) мощность 2 Вт, 50 Гц

При воздействии на микрорельеф ДИ Alpha Bio лазерным излучением неодимовым лазером при мощности 1 Вт и аналогичных параметрах частоты, энергии и импульса выявлено сплошное повреждение поверхности, оцененное в 5 баллов, формирование единичных участков отслойки на периферии зоны

воздействия (3 балла), расплавление верхнего слоя (5 баллов) (Рисунок 34а). С увеличением мощности до 2 Вт и частоты до 50 Гц разрушения микрорельефа усугубились с полной отсложкой на всей зоне воздействия, формированием сплошных пузырей (5 баллов) [17] (Рисунок 34б).

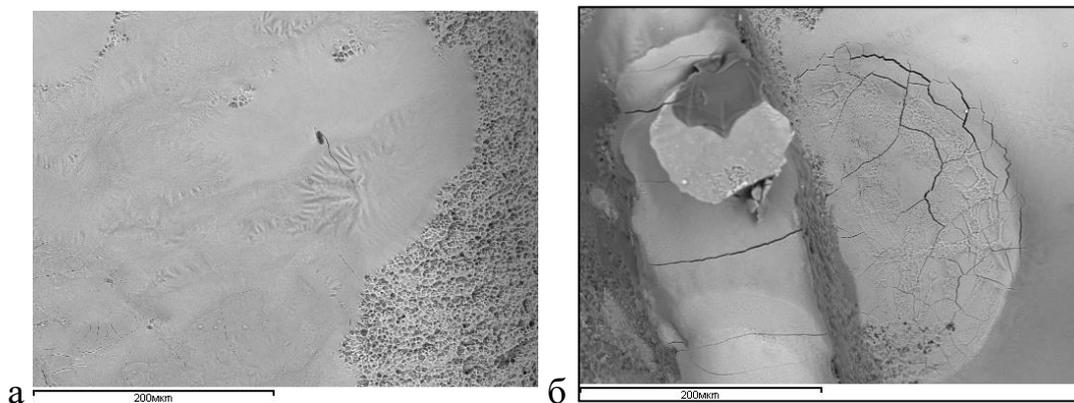


Рисунок 34 – Вид поверхности ДИ Alpha Bio после воздействия неодимового лазера: а) мощность 1 Вт, 40 Гц; б) мощность 2 Вт, 50 Гц

По результатам исследования было установлено большее повреждающее действие излучения неодимового лазера по сравнению с диодным при аналогичных мощностях [17].

При воздействии на поверхность различных дентальных имплантатов излучением диодного и неодимового лазера при мощности 1 Вт выявили практически полное отсутствие повреждений микрорельефа для первого по количеству трещин, отслойки и площади дефектов [39] (Рисунок 35).

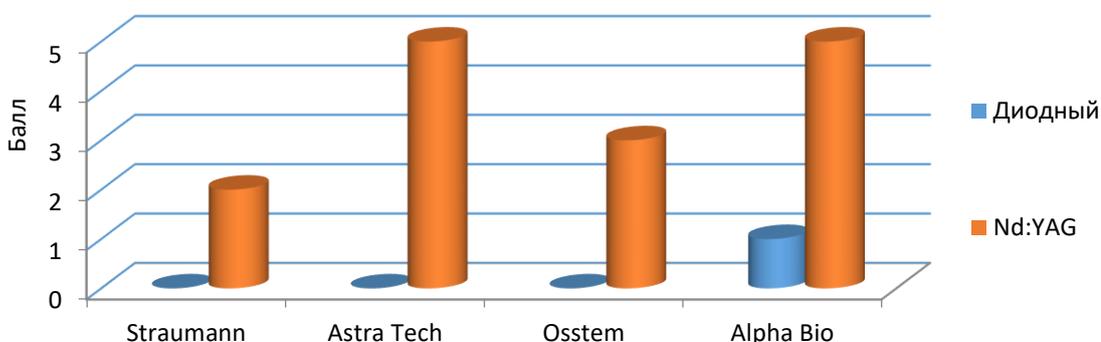


Рисунок 35 – Разрушение поверхности дентальных имплантатов при воздействии диодного и неодимового лазеров с мощностью 1Вт

При воздействии на микрорельеф различных дентальных имплантатов излучением диодного и неодимового лазера при увеличении мощности до 2 Вт обнаружено умеренное изменение поверхности ДИ в случае диодного лазера и катастрофическую картину после диодного лазера – кроме сплошного покрытия зоны воздействия дефектами и трещинами отметили практически полное исчезновение верхнего слоя материала [39] (Рисунок 36).

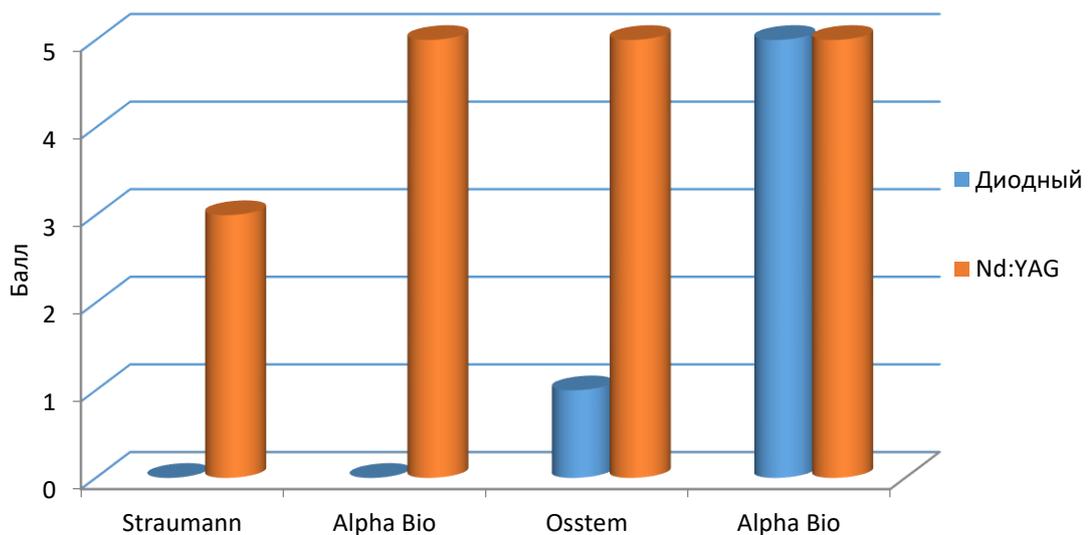


Рисунок 36 – Разрушение поверхности дентальных имплантатов при воздействии диодного и неодимового лазеров с мощностью 2Вт

Проведенное экспериментальное исследование, направленное на оценку с помощью электронного микроскопа изменения характера микрорельефа различных дентальных имплантатов при воздействии лазерного излучения диодного и неодимового лазеров при различных мощностях, продемонстрировало разный характер повреждений: так, наименьшие изменения были отмечены при использовании «ЛСП-ИРЭ-Полус» даже при мощности при 2 Вт, тогда как при 1 Вт дефекты поверхности не были зарегистрированы практически для всех дентальных имплантатов; неодимовый лазер при аналогичных мощностях показал значительное повреждение микрорельефа дентальных имплантатов, а при 2 Вт оно было катастрофическим [17, 39]. Таким образом, можно сделать вывод о потенциальной возможности применения диодного лазера при мощности 1 Вт в клинической практике для обработки поверхности дентальных имплантатов при их

оголении в полости рта и массивной микробной контаминации в связи с бактерицидным действием лазера и минимальных изменениях поверхности имплантатов.

ГЛАВА 7. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

7.1 Характеристика пациентов, включенных в исследование

Большая часть пациентов (303–79%) были в возрасте 18–44 лет (молодой возраст по ВОЗ), к средней возрастной группе по ВОЗ (45-59 лет) (верхней границей для нашего исследования был уровень 50 лет) относился 81 пациент (21%). Средний возраст пациентов составил $39,8 \pm 5,1$ лет.

Среди пациентов было 144 мужчины (37,5%) и 240 женщин (62,5%). В молодой возрастной группе количество пациентов мужского пола было ниже по сравнению со средней ($p > 0,05$): 67 (22,1%) и 77 (95%) соответственно.

Распределение пациентов по полу и возрасту представлены на диаграмме (Рисунок 37).

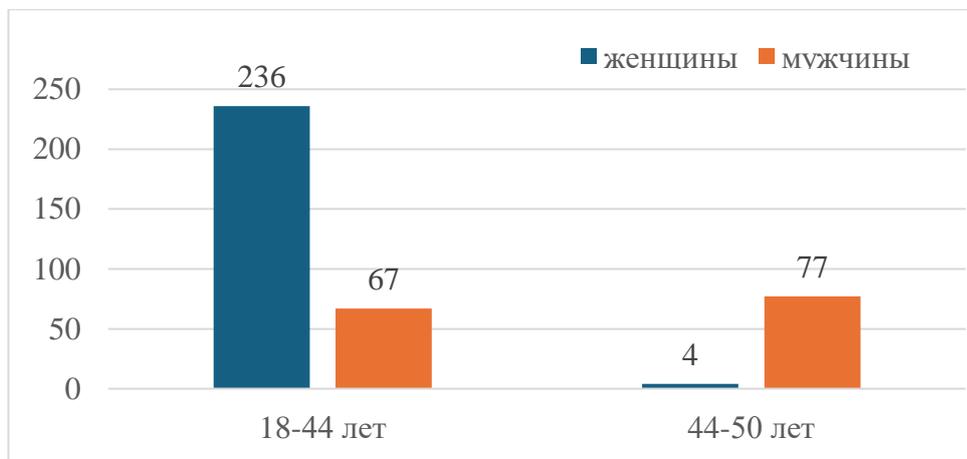


Рисунок 37 – Диаграмма – Распределение пациентов по полу и возрасту

В обеих группах исследования (группа 1- дентальная имплантация в процессе лечения витамином D3 и группа 2 – дентальная имплантация после достижения целевых значений витамина D3 (не менее 30 нг/ммоль) соотношение пациентов было близким, не было выявлено статистически значимых различий по возрасту пациентов ($p > 0,05$).

7.2 Течение послеоперационного периода у пациентов с дефицитом витамина D3 в зависимости от метода лечения

При проведении контрольных осмотров через 7 суток, 1 месяц, 3, 6 и 12 месяцев у большинства пациентов (374 пациента – 97,4%) не было отмечено каких-либо жалоб или признаков воспаления (мукозит, периимплантит), а также рецессий мягких или костной тканей в области установленных дентальных имплантатов.

На 7-е сутки ни у одного пациента не были выявлены отек или гиперемия при вне- и внутриворотном осмотре, не было отмечено каких-либо боли по данным жалоб или при пальпации челюстей в области установки дентальных имплантатов и прилежащих областей.

Швы снимали на 7-е сутки после установки дентальных имплантатов, при дополнительном использовании костнопластических материалов или сопутствующих операциях – через 14 суток.

Стабильность дентальных имплантатов в день установки была в пределах 30-40 Н/см².

У 10 пациентов (2,6%) было отмечено развитие периимплантита, лечение которого проводили по указанной ниже методике.

Результаты лечения осложнений дентальной имплантации. Основные результаты лечения пациентов с периимплантитом приведены в Таблице 10 [28].

По результатам исследования не было статистически значимой разницы в глубине зондирования периимплантатных карманов в течение года у пациентов обеих групп ($p > 0,05$), хотя у всех пациентов этот показатель уменьшился. Причиной таких результатов может быть небольшая выборка [28].

Изменения толщины мягких тканей было статистически значимым ($p < 0,05$) в динамике в обеих группах при умеренном росте в течение года и сохранении стабильных значений. Кроме того, больший объем мягких тканей был получен при применении ксеногенного коллагенового геля ($p < 0,001$).

Таблица 10 – Сравнительный анализ изменения глубины зондирования периимплантатных карманов и толщины мягких тканей вокруг дентальных имплантатов в обеих группах исследования [28]

Возраст Mean±SD D Median Min- Max	Исходная глубина зондирован ия Mean±SD Median Min-Max	Глубина зондирования через 6 месяцев Mean±SD Median Min-Max	Глубина зондирования через 12 месяцев Mean±SD Median Min-Max	Исходная толщина мягких тканей Mean±SD Median Min-Max	Толщина мягких тканей через 6 месяцев Mean±SD Median Min-Max	Толщина мягких тканей через 12 месяцев Mean±SD Median Min-Max
Группа 1 34,9±4,8 35 28-45	7,3±1,1 7,5 6-9	4,8±1,1 5 3-6	1,5±0,9 1 0-2	1,8±0,4 2 1-2	2,9±0,3 3 2,5-3,5	3±0,2 3 3-3,5
Группа 2 33,8±5,1 36 28-45	7,1±1,2 7,4 6-9	4,6±1,3 5 3-6	1±0,5 1 0-2	1,9±0,4 2 1-2	2,5±0,4 3 2,5-3	2,5±0,2 2,5 2-3
p>0,05	p>0,05			p< 0,001		

По данным рентгенологических исследований в динамике в течение года прогрессирующей потери кости не было в обеих группах, а дентальные имплантаты оставались стабильными.

В течение года признаков обострения воспалительного процесса не отмечали.

Не было отмечено каких-либо неблагоприятных реакций, которые могли бы быть связаны с введением ксеногенного геля (аллергические реакции, гиперемия, гипертермия и прочие) [28].

Резюме

Несмотря на различие в исходной ситуации у пациентов, мы получили результаты по глубине зондирования, кровоточивости и выделению гноя при зондировании, схожие с другими исследованиями, в которых анализировали различные методики имплантопластики: так, отмечалось значительное улучшение состояния тканей вокруг дентальных имплантатов, уменьшение глубины зондирования на 3-5 мм от исходного значения до лечения, и при общем успехе в сохранении дентального имплантата в течение 6-24 месяцев, который составляет

по данным литературы примерно 94-98%. В нашем исследовании удалось сохранить в стабильном состоянии в течение 1 года все дентальные имплантаты [28].

7.3 Клинические примеры

Для демонстрации результатов клинического исследования приводим клинические примеры

Группа 1

Клинический пример 1

Пациентка С., 45 лет, обратилась в 2013 году с жалобами на периодические боли в левом височно-нижнечелюстном суставе, трудности с пережевыванием твердой пищи, длительное отсутствие зубов на нижней челюсти.

При осмотре конфигурация лица не изменена, открывание рта не ограничено. Отмечалось S-образное отклонение нижней челюсти, амплитудой более 2,5 см, щелчок в области левого височно-нижнечелюстного сустава, при котором отмечалась гипермобильность и незначительная болезненность при пальпации.

Со стороны полости рта у пациента отсутствовали 3,6, 3,7 и 4,6зубы в позициях. Слизистая оболочка бледно-розовая, умеренно влажная. Пальпация была безболезненной. Ширина альвеолярного отростка при измерении хирургическим штангенциркулем составила 8 (область зуба 3.6), 8,2 (область зуба 3.7) и 7,8 (область зуба 4.6) мм [44].

Было сделано первое внутриротовое фото 36, 46 и 47. По имеющимся клиническим данным предварительный диагноз установлен параллельным методом. Был поставлен предварительный диагноз дисфункция ВНЧС. Для уточнения диагноза мы предложили провести МРТ и кондилографию, но больной отказался.

При проведении конусно-лучевой компьютерной томографии параметры нижней челюсти были следующими: высота и ширина альвеолярного отростка [12]

(до канала нижнего альвеолярного нерва) для 4,6 зуба – 6x12 мм, для 3,6 зуба – 6,5x14 мм, для 3,7 – 6,8x13,5 мм [44] (Рисунок 38).



Рисунок 38 – Компьютерная томография пациентки С. перед дентальной имплантацией

На предоперационном этапе проводились гематологические, биохимические исследования, Hb1Ac, коагулограмма, паратгормон (ПГ), антитела к тиреоидной пероксидазе (анти-ТПО), трийодтиронин (Т3 свободный), тиреотропный гормон.

По результатам показатели пациентки находились в пределах референтных значений. Однако результат системы свертывания крови показал, что уровень паратиероидного гормона был выше нормы (7,36 по сравнению с нормальными значениями для данного возраста и пола, не выходящими за рамки 6,9 пг/л) [44].

В анамнезе она длительное время принимала оральные контрацептивы и на момент установки дентальных имплантатов не достигла менопаузы.

Для верификации диагноза и дальнейшего обследования больная направлена к гинекологу-эндокринологу. В качестве дополнительной оценки [44] была проведена денситометрия скелета, которая выявила снижение плотности костной ткани поясничного отдела в поясничных позвонках до 0,831 и головке левой бедренной кости до 0,71. У пациентки диагностировали остеопению. После

обследования эндокринолог назначил алендроновую кислоту 70 мг внутрь 1 раз в неделю, кальций ежедневно по 500 мг 2 раза в день и Альфа-Д3-Тева по 1 мкг [44].

После начала целенаправленного лечения был проведен ряд стоматологических манипуляций, в том числе – полная терапевтическая и хирургическая санация полости рта.

Установлены имплантаты Alfa Bio DFI (Alpha Bio, Израиль) размерами 3,75×10 (положение отсутствующих 4.6), 3,75×11,5 мм (положение отсутствующих 3.6 и 3.7 зубов).

Назначена антибактериальная (Аугментин 625 мг х 3 раза в день в течение 7 дней), противовоспалительная и обезболивающая терапия (нимесулид при болях), антисептические ванночки полости рта (водный раствор Хлоргексидина 0,05%).

Послеоперационный период протекал без особенностей [44]. При первом послеоперационном осмотре десна в операционном поле слегка отечна, без патологических изменений. По словам пациентки, боли не было. На 7-е сутки сняты швы, больному даны индивидуальные рекомендации по гигиене. Контрольные осмотры были проведены через три месяца.

Формирователи десны были установлены через три месяца после дентальной имплантации за два посещения из экономических соображений (Рисунок 39). Через две и четыре недели (суммарные сроки формирования десны) был обеспечен ортопедический этап (Рисунок 40–41) и зафиксированы коронки имплантатов (4,6 – трансокклюзионная фиксация, 3,6–3,7 – цементная) [44].



Рисунок 39 – Установленный формирователь десны в позиции 4.6 зубного имплантата



Рисунок 40 – Состояние тканей в позиции 4.6 зубного имплантата после снятия формирователя десны через 2 недели



Рисунок 41 – Вид полости рта после этапа протезирования

Пациентка С. наблюдалась у эндокринолога и хирурга-стоматолога в течение шести лет. Проходила профессиональную гигиену в стоматологическом кабинете каждые полгода.

Каждый отзыв сопровождался контрольным осмотром операционного поля: оценивался уровень крестальной кости, а также проводили визуальную оценку ороговевшей десны, опрос пациентов.

При визуальном осмотре полости рта десна бледно-розовая, умеренно влажная, ширина прикрепленной десны 4,5 мм, глубина при зондировании 1–1,5 мм, без кровотечения и нагноения, потери костной массы по данным рентгенологического исследования нет.

Через шесть лет после дентальной имплантации отмечена потеря фиксации коронки дентальных имплантатов в позициях 3,6–3,7 зубов. Была проведена обработка десневого ложа, стержня имплантата, рентген этой зоны с последующей фиксацией коронок. Состояние мягких тканей было отличным, гигиена полости рта удовлетворительной (Рисунок 42), однако визуализировалось смещение зубных рядов обеих челюстей по сравнению с состоянием при 1-м визите.



Рисунок 42 – Вид полости рта через 6 лет после этапа протезирования

По результатам рентгенологического исследования через шесть лет денальные имплантаты в правильном положении располагались хорошо, без критической резорбции окружающей их кости [44] (Рисунок 43).

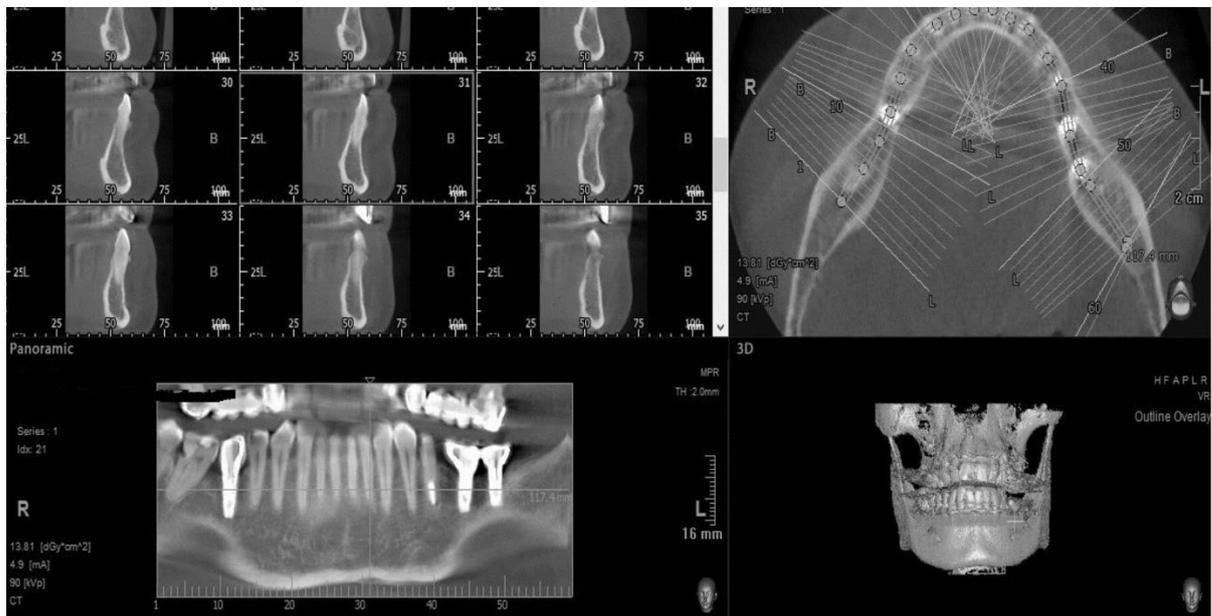


Рисунок 43 – Компьютерная томография пациента через 6 лет после денальной имплантации. Положение зубных имплантатов удовлетворительное, без резорбции кости вокруг них [44]

Пациентке было проведено терапевтическое стоматологическое лечение в связи с появлением новых очагов одонтогенной инфекции.

В течение 6 месяцев пациентке назначили денситометрию (Рисунок 44) и контрольные гормональные исследования, по результатам которых выявлен дефицит витамина D (20 при норме 30–100 нг/мл), повышенный уровень паратгормона (до 10,13 при норме 6,9 пг/л) и сохранение очагов остеопении в контрольных точках скелета: в поясничном отделе T-критерий составил -1,0 СО, Z-критерий +0,2 СО, в шейке бедренной кости слева T-критерий составил -1,0 СО, Z-критерий составил +0,2 СО. Терапия больной была изменена через два месяца после того, как эндокринолог назначил 7000 МЕ холекальциферола внутрь в каплях (по 14 капель каждый день в течение 8 недель, затем по 1000 МЕ непрерывно) [44].

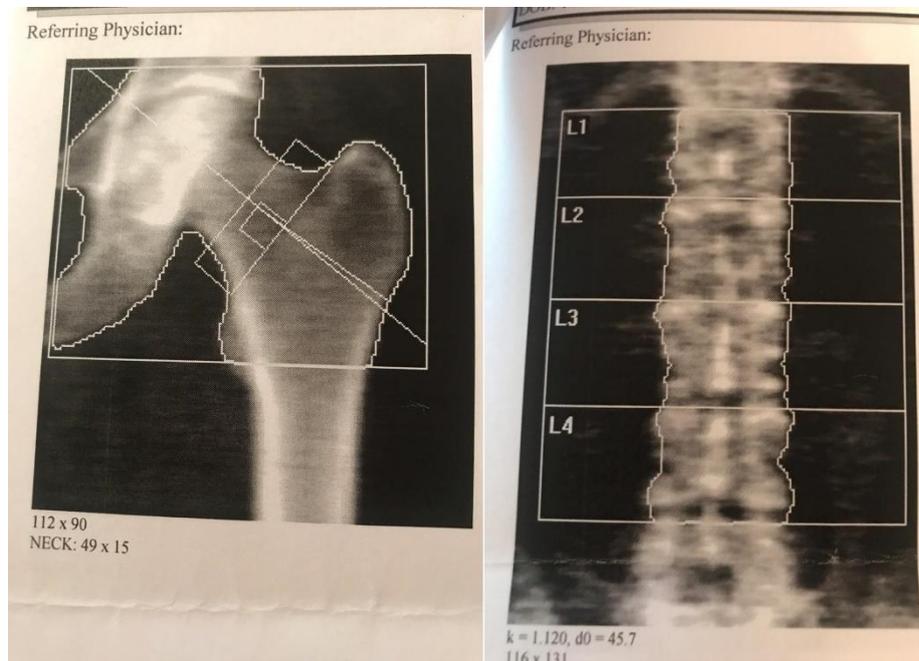


Рисунок 44 – Результаты денситометрии через шесть лет после дентальной имплантации

Эндокринолог усмотрел снижение уровня плотности костной ткани в основных ориентирах и изменил антирезорбтивную терапию на витамин D [44].

Через два месяца уровень витамина D и паратгормон вернулся к норме, была назначена поддерживающая терапия витамином D3 (1000 усл. ед. 1 раз в сутки). Рекомендовано дальнейшее обследование для исключения метаболического синдрома (в связи с наличием артериальной гипертензии, повышенной массы тела – изменение индекса массы тела за шесть лет составило от 25 до 29,2) [44].

Группа 2

Клинический пример 2

Пациентка К., 38 лет, обратилась с жалобами на отсутствие зубов на верхней челюсти слева.

Со слов, зубы (1.6, 1.7) были удалены около 10 лет назад в связи с их полным разрушением.

При осмотре в полости рта: в области отсутствующих 1.6, 1.7 зубов слизистая оболочка бледно-розовая, отмечается значительная атрофия альвеолярного гребня как по высоте, так и по ширине.

При проведении КЛКТ: альвеолярный гребень в области 1.6 – 5.5*10 мм [44], 1.7 – 6.3*10.1 мм (Рисунок 45) [44].



Рисунок 45 – КЛКТ пациентки К. до операции (зона отсутствующих зубов 1.6, 1.7)

В связи с отказом пациентки от проведения открытого синус-лифтинга, наличием дефекта латеральной стенки верхнечелюстной пазухи, наличием костной перегородки в проекции операции, было принято решение по проведению закрытого синус-лифтинга по полному хирургическому шаблону (Рисунок 46).

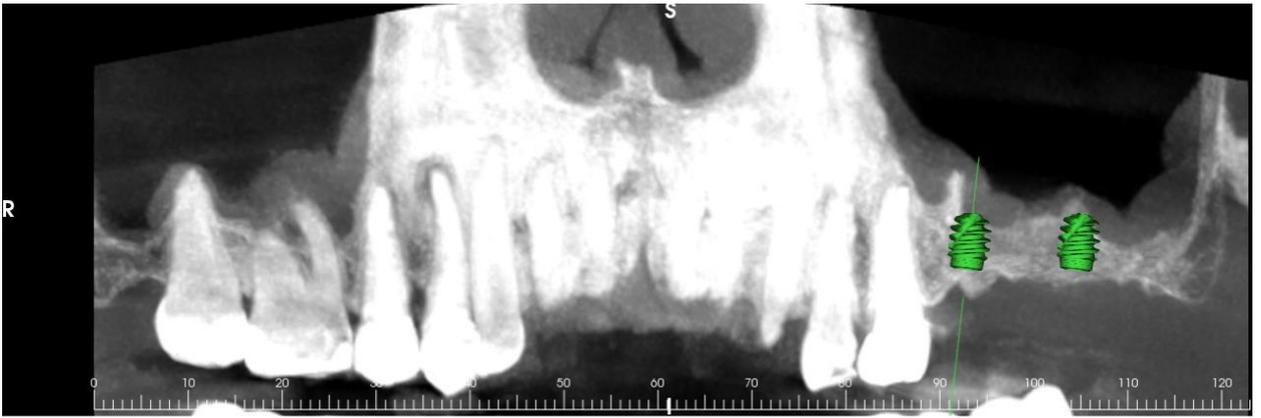


Рисунок 46 – Компьютерное планирование дентальной имплантации под полный хирургический протокол у пациентки К.

В дооперационном периоде пациентка прошла полное обследование, в том числе лабораторное. Был выявлен дефицит витамина D, пациентка направлена на дообследование и лечение к врачу-эндокринологу. Пациентке был назначен прием витамина D в виде капель в ежедневной дозе 10000 МЕ. При повторном лабораторном исследовании были достигнуты референсные значения витамина D на этапе лечения – 34,6 нг/мл с постоянным приемом поддерживающей дозы 2000 МЕ.

Были установлены дентальные имплантаты Straumann Tissue level 4.8*6 мм в связи с толстым биотипом десны вместе с закрытым синус-лифтингом и применением костнопластического материала «Гистографт» (Рисунок 47).

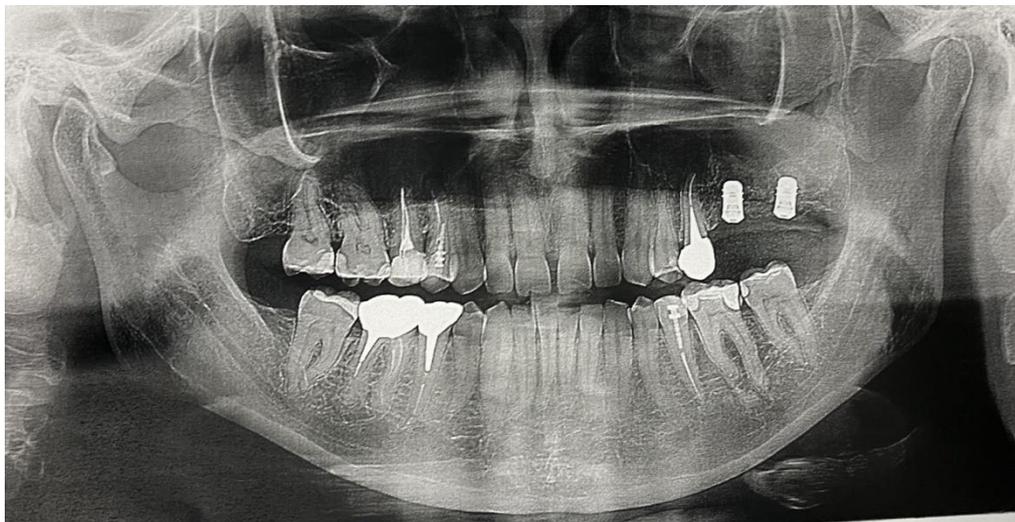


Рисунок 47 – ОПТГ пациентки К. сразу после установки дентальных имплантатов

В послеоперационном периоде не было выявлено каких-либо осложнений, швы были сняты на 14 сутки.

Через 4 месяца провели установку формирователей десны с последующим протезированием.

Через 12 месяцев при контрольном осмотре пациентке выполнили контрольное ОПТГ (Рисунок 48–49). На снимке положением имплантатов правильное, без краевой или периапикальной резорбции кости. В полости рта при осмотре каких-либо особенностей не выявили.



Рисунок 48 – ОПТГ пациентки К. через 1 год после операции [2]



Рисунок 49 – Вид спротезированных дентальных имплантатов в полости рта через 12 месяцев после операции

7.4 Результаты лучевых методов исследования (КЛКТ, КТ-денситометрия скелета, DXA)

Результаты КЛКТ челюстей

При проведении КЛКТ челюстей у пациентов в исследовании и оценке оптической плотности области будущей дентальной имплантации было выявлено преобладание типа костной ткани D3 (350-850 Nu) на верхней челюсти и D2 (850-1350 Nu) – на нижней челюсти. В редких случаях при длительном отсутствии зубов (не менее 1 года) – тип D1 (> 1350 Nu) на нижней челюсти.

При проведении аугментации лунки с применением костнопластических материалов отмечали повышение оптической плотности остеорегенерата до типов D2 и D1, что закономерно было связано с самой плотностью гидроксиапатита.

30 пациентам, выбранным случайным образом, проводили КЛКТ челюсти в области установленных имплантатов через 3 месяца. Средние значения оптической плотности челюстей в области потери зубов в динамике представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Оптическая плотность кости челюстей в области потери зубов на этапе планирования дентальной имплантации и через 3 месяца после установки дентальных имплантатов

Период	Группа 1 – Установка ДИ до достижения референсных значений витамина D3 (n=15) Оптическая плотность, Nu Me±m Median Min-Max	Группа 2 – Установка ДИ после достижения целевых значений витамина D3 (n=15) Оптическая плотность, Nu Me±m Median Min-Max	P (Критерий Манна-Уитни)
До лечения	744±119 759 540-950	797±88 787 594-925	>0,05
Через 3 месяца	918,5±45 913,5 854-1030	917,5±49 906 824-999	>0,05
P (критерий Уилкоксона)	<0,001	<0,001	

При проведении контрольного рентгенологического исследования через 1 год после установки дентальных имплантатов не было выявлено краевой или апикальной резорбции костной ткани [44] в области установленных дентальных имплантатов

Результаты исследования минеральной плотности костной ткани

КТ-денситометрия скелета

Случайно выбранным 6 пациентам с выраженным дефицитом и дефицитом витамина D3 была проведена КТ-денситометрия скелета. По результатам исследования были обнаружены признаки остеопении у 2 пациентов (с дефицитом витамина D3). Результаты исследования представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Результаты КТ-денситометрии пациентов случайно выбранных пациентов [44]

Период	Группа 1 Установка ДИ до достижения референсных значений витамина D3 (n=3)	Группа 1 Установка ДИ после достижения целевых значений витамина D3 (n=3)
МПК позвоночника (L1,L2,L3)	103,2	101,1
Средняя минеральная плотность мг/см ³	198,9 158,6	188,1 148,5
T-критерий шейки левой бедренной кости	0,46 0,64 -0,95	0,52 0,54 -0,85
Z-критерий шейки левой бедренной кости	1,46 0,75 -0,88	1,32 0,65 -0,78

Результаты DXA

Случайно выбранным 6 пациентам с выраженным дефицитом и дефицитом витамина D3 была проведена DXA скелета. По результатам исследования были обнаружены признаки остеопении у всех 6 пациентов (с выраженным дефицитом и дефицитом витамина D3) [44]. Результаты исследования представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Результаты DXA скелета пациентов случайно выбранных пациентов

Период	Группа 1 Установка ДИ до достижения референсных значений витамина D3 (n=3)	Группа 1 Установка ДИ после достижения целевых значений витамина D3 (n=3)
МПК позвоночника (L1,L2,L3) Средняя минеральная плотность мг/см ³	102,1	101,2
	110,1	113,2
	112,2	111,1
T-критерий шейки левой бедренной кости	-1,5	-1,5
	-1,3	-1,3
	-1,3	-1,3
Z-критерий шейки левой бедренной кости	0,2	-0,1
	0,1	0,1
	0,2	0,2

Таким образом, лучевые методы диагностики костной ткани – как зубочелюстной системы, так и скелета в целом, при выраженном дефиците и дефиците витамина D3 могут демонстрировать снижение оптической плотности (при КЛКТ челюстей) и минеральной плотности костной ткани (при КТ и DXA скелета), что, однако требует проведения полноценного рандомизированного исследования в отношении последнего показателя.

7.5 Результаты лабораторных исследований

В результате проведенных лабораторных исследований не было выявлено каких-либо отклонений от нормы для показателей общеклинического и биохимического анализов крови, в том числе минеральных элементов, кальций крови находился в пределах нормы (2,20-2,65 ммоль/л).

При анализе гормонального статуса у всех пациентов концентрация тиреотропного гормона и паратгормона также находились в пределах референсных значений: 0,4-4 мЕд/л (по технологии Abbot) и 2-9,4 пмоль/л (по технологии Abbot).

При анализе витамина D3 (25(OH-D, холекальциферол) были выявлены снижение целевых значений у всех пациентов в той или иной степени:

< 10 нг/мл (выраженный дефицит) – 8 (2,1%) пациентов;

<20 нг/мл (дефицит) – 232 (60,4%) пациента;

20-30 нг/мл (недостаточность) – 144 (37,5%) пациента,

После медикаментозной коррекции витамином D₃ в индивидуальной дозе, назначенной врачом-эндокринологом, у всех пациентов были достигнуты целевые значения содержания витамина D₃ в пределах 30-60 нг/мл с последующим постоянным приемом пациентами препарата в дозе от 1000 до 2000 МЕ.

Значения витамина D₃ в зависимости от группы исследования и его изменений в результате лечения представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Показатели витамина D₃ в зависимости от группы исследования и его изменений [4, 24]

Период	Группа 1 – Установка ДИ до достижения референсных значений витамина D ₃ (n=192) Витамин D ₃ , нг/мл Me±m Median Min-Max	Группа 1 – Установка ДИ после достижения целевых значений витамина D ₃ (n=192) Витамин D ₃ , нг/мл Me±m Median Min-Max	P (Критерий Манна-Уитни)
До лечения	18,62±5,2 18 11,53-29,3	18,15±4,9 17,95 8-28,4	>0,05
Через 3 месяца	43,5±8,3 42,75 31-62,3	43,3±7,8 43,65 31,6-60,2	>0,05
P (критерий Уилкоксона)	<0,001	<0,001	

При анализе маркеров остеогенеза до лечения и после лечения у 30 случайно выбранных пациентов (7,8%) в исследовании не было выявлено отклонений от референсных значений (P1NP – 8-80 нг/мл, СТХ < 0,573 нг/мл) (p>0,05), хотя отмечали незначительное достоверное снижение показателей после лечения по сравнению с исходным уровнем (Таблица 15).

Таблица 15 – Оценка уровня маркеров остеогенеза в динамике (n=30)

Маркер	До лечения витамином D M±m Медиана	После лечения витамином D M±m Медиана	P
P1NP, нг/мл	39,7±7,3 41	36,1±7 37	0,03 (p<0,05)
СТХ, нг/мл	0,295±0,12 0,3	0,275±0,09 0,29	0,003 (p<0,05)

Уровень кальция в крови у пациентов не выходил за пределы референсных значений – как при определении общего кальция плазмы крови, так и при перерасчете кальция на альбумин, однако уровень последнего показателя был незначительно достоверно меньше в среднем на 0,1 ммоль/л (Таблица 16).

Таблица 16 – Перерасчет кальция в плазме крови на альбумин (n=30)

Показатель	До лечения витамином D M±m Медиана	P
Альбумин, г/л	45,6±1,8 45,5	-
Кальций, ммоль/л	2,38±0,06 2,38	p<0,001 (p<0,05)
Общий кальций с поправкой, ммоль/л	2,27±0,1 2,28	

У большинства пациентов с проведенными операциями наблюдали хорошую остеоинтеграцию дентальных имплантатов и отсутствие жалобы в послеоперационном периоде в течение всего срока наблюдения (от 1 года до 10 лет).

У 10 пациентов (2,6%) было отмечено развитие периимплантита. Все случаи периимплантита выявлены в группе пациентов с выраженным дефицитом и дефицитом витамина D – 2 (25%) и 8 (3,4%) случаев соответственно (p=0,04, p<0,05).

ГЛАВА 8. КОНЦЕПЦИЯ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ НА ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТАХ У ПАЦИЕНТОВ С ПОТЕРЕЙ ЗУБОВ НА ФОНЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D3

В настоящее время все больше факторов влияет на долгосрочные результаты дентальной имплантации у пациентов с дефектами зубных рядов, в том числе – различные нарушения минерального обмена костной ткани, которые ранее связывали в основном с повышением по той или иной причине паратиреоидного гормона щитовидной железы, причем, у женщин в постменопаузальном периоде. Раннее врачи – эндокринологи выявили корреляцию дефицита витамина D и концентрации паратгормона и, как следствие – состояния минерального обмена [21, 23]. Стоит отметить, что в последнее десятилетие данную корреляцию все реже связывают именно с группой риска развития остеопороза – женщин старше 50 лет с установленной менопаузой – и все чаще выявляют у пациентов молодого и среднего возраста, что может быть связано с режимом работы и отдыха (длительное нахождение в закрытых помещениях, малая инсоляция, режим и характер питания и прочее), а также заболеваний других органов и систем (ЖКТ, мочевыделительной системы) [44, 292].

Применение дентальных имплантатов у пациентов с потерей зубов, у которых определяют дефицит витамина D3, прежде всего, связано с разработкой алгоритма диагностики и лечения с учетом всех достижений современной медицины [44]. Решение проблемы требует комплексного подхода и участия стоматологов и эндокринологов, Планирование дентальной имплантации у данной категории пациентов обязательно должно проходить совместно со стоматологом-ортопедом, зубным техником, врачом-рентгенологом, при необходимости – стоматологом-ортодонтом,

Клинический аспект концепции включает высокий уровень диагностических мероприятий с участием смежных специалистов и применения современных эффективных методов коррекции дефицита витамина D3, дентальной имплантации после этой коррекции, при необходимости подготовки к ней и лечения осложнений.

Это требует разработки новых эффективных методов остеопластики, малоинвазивных методов лечения воспалительных осложнений,

Лабораторной аспект включает стандартные анализы крови перед дентальной операцией:

- общий анализ крови (лейкоциты, нейтрофилы, эритроциты, тромбоциты, лимфоциты, эозинофилы, моноциты, гемоглобин, гематокрит);
- биохимический анализ крови (глюкоза натощак, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, креатинин, билирубин- общий и прямой-, альбумин);
- общий кальций крови (ионизированный);
- коагулограмма (протромбиновое время, АЧТВ, фибриноген);
- гормональный статус (витамин D3, паратгормон (паратиреоидный гормон), ТТГ – тиреотропный гормон);
- анализ крови на ВИЧ, сифилис, гепатит В и С [44].

Кроме этого, у данной категории пациентов в качестве вспомогательного метода диагностики будет определение в динамике маркеров остеогенеза.

Инструментальная диагностика необходима и для планирования дентальной имплантации и как критерий эффективности лечения. Кроме стандартных методов лучевой диагностики: КЛКТ верхней и нижней челюстей с захватом верхнечелюстных пазух, в сложных случаях с последующим изготовлением шаблонов (ортопедических или хирургических) (Рисунок 50).



Рисунок 50 – Хирургические шаблоны для установки дентальных имплантатов под пилотное сверление (фрезой 1,6–2,2 мм в зависимости от системы дентальных имплантатов) на нижней челюсти (а) и на верхней челюсти (б)

Также по показаниям, определяемых врачом-эндокринологом, может быть проведена денситометрия скелета (компьютерная количественная или двухмерная абсорбционная).

Необходимость сохранения максимального объема тканей после удаления зуба [2] для создания оптимальных условий будущей дентальной имплантации, особенно у пациентов с нарушением остеогенеза, требует проведения дополнительных манипуляций еще на стадии удаления зубов. При наличии показаний к их удалению следует соблюдать этапность лечения: удаление зубов с проведением консервации лунки с применением ксеногенных материалов (гидроксиапатит+коллагеновая мембрана) или в сочетании с обогащенной тромбоцитами плазмой (Рисунок 51), контрольное КЛКТ через 3-6 месяцев после удаления, планирование дентальной имплантации с дообследованием (результаты лабораторного исследования).



Рисунок 51 – Консервация лунки с применением обогащенной тромбоцитами плазмой

В протоколы лечения пациентов с потерей зубов при недостаточном уровне витамина D₃, сопровождающемся выраженной атрофией и/или деформацией альвеолярного гребня челюстей рекомендуется включение разработанной индивидуальной титановой сетки, которая позволит получить контролируемый результат (объем остеоорегенерата) в условиях потенциально несовершенного

остеогенеза для последующего проведения дентальной имплантации без дополнительных операций,

Кроме того, коррекцию зубоальвеолярной деформации и последствий несовершенного остеогенеза можно проводить с помощью костной пластики и направленной костной регенерации с применением ксеногенного гидроксиапатита, аутокости и коллагеновых матриц (Рисунок 52).

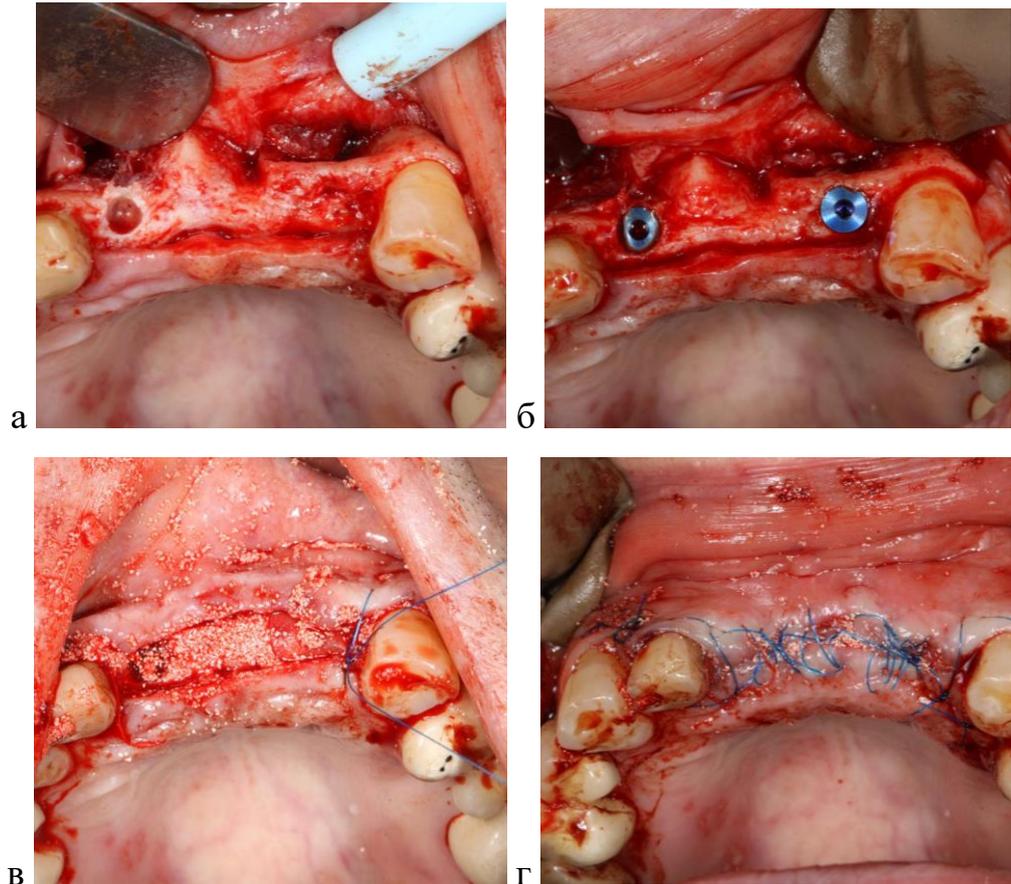


Рисунок 52 – Проведение направленной костной регенерации при атрофии и деформации альвеолярного гребня верхней челюсти: а) вид верхней челюсти до операции; б) установка дентальных имплантатов; в) имплантация ГАП и фиксация коллагеновой мембраны; г) вид операционной раны после ушивания [2]

Также с целью предотвращения развития атрофии альвеолярного гребня [28] или его деформации при удалении зубов (по показаниям) на обеих челюстях следует проводить консервацию лунки костнопластическими материалами (ГАП, коллаген, их комбинации), что позволит снизить необходимость проведения

операций по восстановлению объема тканей (костной и мягких) для последующей дентальной имплантации и протезирования,

Обязательным является динамическое наблюдение за пациентами не только в раннем, но и в позднем послеоперационном периоде, как врачом – стоматологом-хирургом, так и врачом-эндокринологом, с целью контроля уровня витамин D3 и профилактики развития осложнений (не реже 1 раза в год после установки дентальных имплантатов) [44].

Динамическое наблюдение и лабильность планирования последующих этапов лечения после удаления зуба:

- контрольное КТ-исследование через 3 месяца после удаления;
- при сформированной кортикальной пластинке – двухэтапная дентальная имплантация с потенциальным проведением костной пластики из-за типа костной ткани D3, формируемого вследствие несовершенства остеогенеза или проведение предварительных операций по подготовке альвеолярного гребня (открытый синус-лифтинг, костная пластика и др.) в случае непроведения консервации лунки при удалении зуба (Рисунок 53).



Рисунок 53 – КЛКТ пациентки с неполным формированием кортикальной пластинки после удаления зуба с консервацией лунки через 3 месяца после операции

В случае развития осложнений в послеоперационном периоде, таких, как периимплантит, рекомендованы к применению разработанные методики, в связи с их доказанной нами эффективностью – после удаления микробного налета с поверхности дентальных имплантатов («оголенных» витков) введение в мягкие ткани вокруг ДИ и в периимплантатный карман 7% ксеногенного коллагенового геля с повторным через 4 месяца (при необходимости) или антибактериальной обработки поверхности ДИ и периимплантатных тканей лазерным излучением диодного лазера (длина волны 970 нм, импульсный режим) (Рисунок 54).

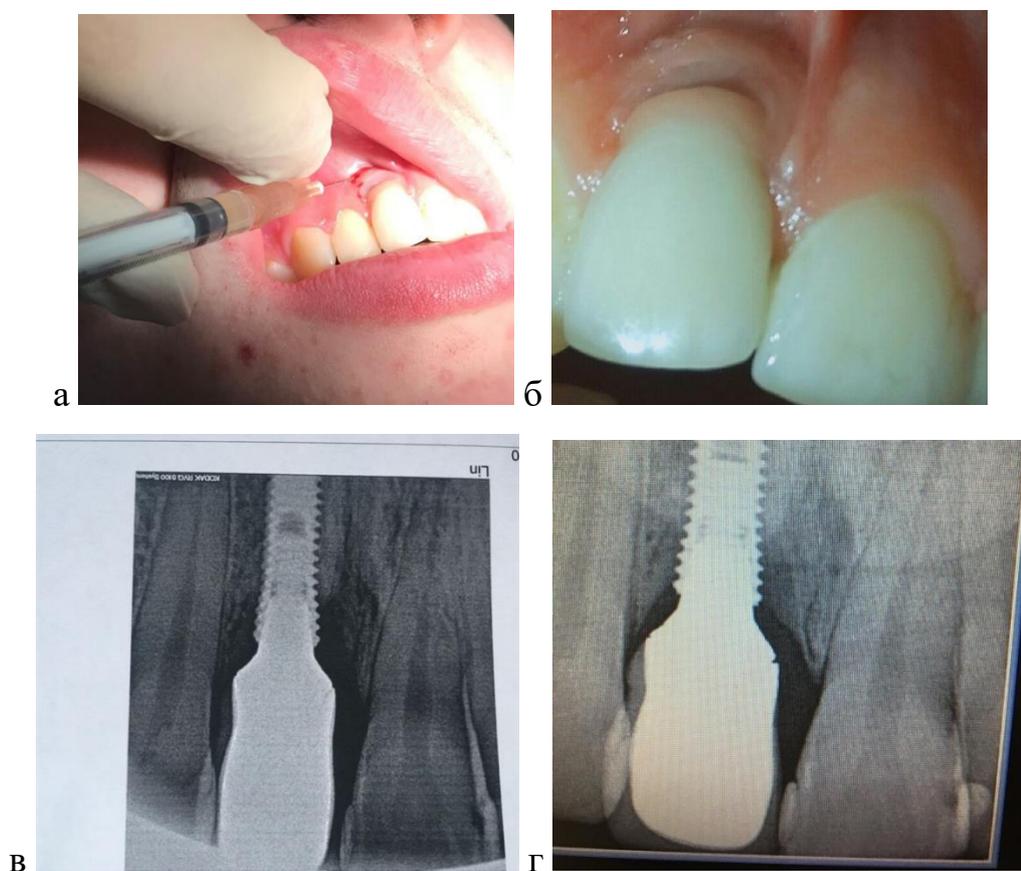


Рисунок 54 – Введение ксеногенного коллагенового геля 7% при периимплантите

Сотрудничество с врачом-эндокринологом, который назначает проведение дополнительных методов исследования (DXA (остеоденситометрия скелета), КТ-денситометрия скелета (референсные точки – шейка левой бедренной кости и поясничный отдел позвоночника), по результатам чего проводит подбор

индивидуального режим приема холекальциферола и его дозировки (Рисунок 55) [44].

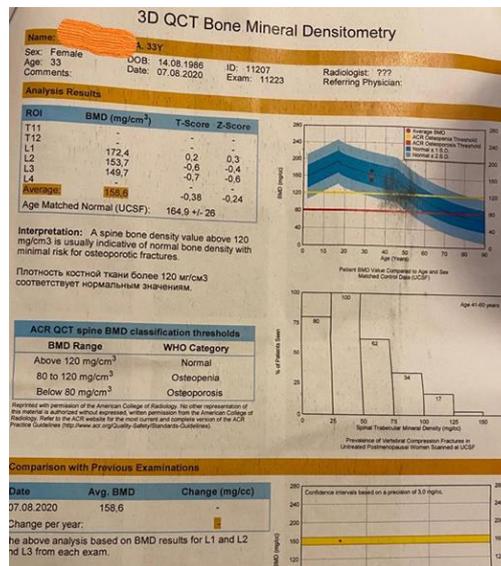


Рисунок 55 – Компьютерная денситометрия скелета пациентки, 33 года

С учетом результатов проведенного нами исследования и высоким процентом осложнений у пациентов с выраженным дефицитом витамина D₃ (<10 нг/ммоль) рекомендовано проведением дентальной имплантации после достижения референсных значений (30-60 нг/ммоль) при условии постоянной медикаментозной поддержки и динамического наблюдения врачом-эндокринологом. При дефиците витамина D₃ (10-20 нг/ммоль) и его недостаточности (20-30 нг/ммоль) процент осложнений не превышал в исследовании общемировые показатели [3], по этой причине, дентальная имплантация может быть проведена в процессе лечения врачом-эндокринологом еще до достижения референсных значений,

Таким образом, руководствуясь разработанной концепцией протезирования на дентальных имплантатах у пациентов с потерей зубов на фоне дефицита витамина D₃, можно добиться предсказуемо позитивных результатов дентальной имплантации при реабилитации пациентов с нарушением минерального обмена [3], связанного с дефицитом витамина D.

ГЛАВА 9. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время адентия после потери зубов является весьма распространенным заболеванием. При лечении данной патологии успешно применяют метод дентальной имплантации. Одним из ключевых критериев успешной дентальной имплантации является хорошая остеоинтеграция имплантата в костную ткань челюстей. На нее влияет множество факторов, одним из которых [2], например, является плотность кости в области проведения операции [56, 304]. В настоящее время известно, что такие заболевания как остеопения и остеопороз, напрямую влияющие на плотность кости, имеют высокую распространенность по всему миру. Согласно статистике, данные состояния встречаются у 18,3% пациентов из более, чем миллиона обследованных в возрасте от 15 до 105 лет (95% CI 16,2–20,7) [310]. Доказано, что основной причиной развития данных заболеваний являются нарушения минерального обмена на фоне эндокринных патологий, а также дисфункции органов, отвечающих за абсорбцию нутриентов из желудочно-кишечного тракта и т.д. [219]. Ключевым нарушением минерального обмена является дефицит витамина D₃. При наличии дефицита данного витамина плотность кости пациентов снижается, что выражается в ухудшении интеграции установленного дентального импланта [128, 205, 213]. Именно поэтому целью нашей работы являлось изучение процессов остеоинтеграции и влияние на них уровня витамина D₃ в организме как на примере экспериментальной модели животных, так и в клинической практике при проведении дентальной имплантации, что позволило проанализировать причины неудачных исходов лечения. Такой подход позволяет скорректировать тактику лечения пациентов, страдающих дефицитом витамина D₃, с применением протезирования с опорой на дентальные имплантаты [2], а также улучшить прогнозирование исходов оперативных вмешательств,

Перед непосредственным проведением работы мы проанкетировали врачей стоматологов хирургов [2] и ортопедов с целью выявления проблемы развития

осложнений при протезировании с опорой на дентальные имплантаты у пациентов при потере зубов, осведомленности врачей о потенциальном влиянии витамина D3 на остеоинтеграцию дентальных имплантатов и, как следствие – снижения процента успешности лечения. Также затрагивали вопрос выбора метода лечения при возникновении осложнений.

Анкетирование врачей-стоматологов (ортопедов и хирургов) для оценки результатов дентальной имплантации и анализа частоты назначения лабораторного обследования, а также тактики при развитии осложнений показало, что частота развития осложнений, как на хирургическом, так и на ортопедическом этапе, не превышающую общемировую (менее 5%). В структуре осложнений на хирургическом этапе преобладали такие осложнения, как периимплантит, на ортопедическом- мукозит, частота отторжений была сопоставима у специалистов обоих профилей. Редкое назначение лабораторного обследования пациентов моложе 50 лет с целью определения минерального обмена отмечали как среди ортопедов, так и среди хирургов (около 20%); выявили преобладание среди хирургических методов лечения периимплантита регенеративных и резекционных при более низкой частоте проведения удаления дентальных имплантатов, а также низкую частоту направления пациентов даже при выявленных нарушениях минерального обмена к эндокринологу и другим специалистам (до 35%) [2]. По данным анализа литературы, проведенным Л.Т.Мальшкиной (2022), возможно изменение процесса остеоинтеграции при ряде местных и общих факторов: наличие в анамнезе и при обследовании полости рта пациентов фиброзного остеита, сегментарного остеопороза, периимплантита, периимплантного фиброза, – что, по мнению автора, является прямым противопоказанием к одномоментной переустановке имплантата взамен утраченного в случае его отторжения. Такое положение обосновано на микроструктурных изменениях на границе «дентальный имплантат- кость» при формировании остеофиброзного типа сочленения, которое считается переходным состоянием до полноценной остеоинтеграции дентального имплантата,

Полученные данные коррелируют с общемировыми тенденциями: так, по данным некоторых авторов частота успешных имплантаций составила 91,6% случаев, однако в дальнейшем 10-летнее наблюдение показало, что у 7% пациентов развился периимплантит, тогда как по результатам другим наблюдений частота осложнений в послеоперационном периоде составила 10 -15% [41, 43]. В настоящее время распространенность периимплантита выше, чем считалось раньше, и в первые 10 лет после имплантации варьирует от 1% до 47% [151], а по некоторым данным может достигать и 85% [121] особенно при неудовлетворительной гигиене полости рта, наличии сопутствующих заболеваний и вредных привычек, таких как курение [28, 162, 299].

При регенеративных методах лечения периимплантита используют широкий спектр материалов – от аутокости до композиции из различных видов ауто- и ксеногенных и/или аллопластических композитов. Ксеногенный коллаген ранее использовали в регенеративной методике лечения различных форм периимплантитов в виде мембраны при направленной костной регенерации, однако, ее существенное влияние на успех лечения периимплантита доказано не было. Существует всего несколько исследований по применению коллагенового геля у пациентов с периимплантитом, но даже в этих работах не описана схема монотерапии; гель использовали в качестве основы для фиксации гидроксиапатита (бычья депротенинизированная кость). Результаты лечения были успешными: авторы отмечают уменьшение глубины периимплантатных карманов, отсутствие обострения воспалительного процесса, восстановление кости в зоне костных дефектов согласно рентгенологическому исследованию [3, 28, 251].

Влияние витамина D₃ на показатели кости и остеоинтеграцию все еще остается предметом дискуссии. Витамин D₃ является жирорастворимым гормоном, синтез которого происходит в присутствии солнечного излучения. Согласно имеющимся исследованиям одна из функций витамина D – регуляторная. Он воздействует на остеокальцин и остеоопонтин, которые являются важными маркерами, участвующими в процессах созревания кости и ее минерализации, воздействует на остеобласты, а также модулирует иммунные реакции [82, 179],

Nastri L. и другие авторы отметили, что витамин Д также стимулирует заживление и уплотнение мягких тканей вокруг имплантата, влияет на устойчивость к бактериальным инфекциям борозды вокруг импланта, Этот момент особенно важен в формировании вторичной стабильности имплантата [126].

Изучение влияния дефицита витамина D3 на формирование новой костной ткани возможно с применением различных методов диагностики: часто используют микрокомпьютерную томографию или морфологический (гистологический анализ), помимо возможных двухмерных рентгенологических снимков, компьютерных томограмм (микротомограмм) а также биомеханических тестов новообразованной кости и сканирование с помощью электронного микроскопа [296, 83]. Результаты исследований с помощью микрокомпьютерной томографии и гистологического анализа сопоставимы между собой: можно изучить контакт кости с имплантатом, плотность костной ткани и ее объем [213]. Мы выбрали для экспериментального исследования гистоморфометрический анализ, который считается золотым стандартом исследования,

При проведении гистоморфометрии результатов дентальной имплантации часто используется методика Donath и Breuner [240]. Данная методика гистоморфометрии при своих преимуществах имеет существенный недостаток: на этапе окрашивания шлифов место извлеченного имплантата заливается красителем, из-за чего наблюдаемые изменения на границе имплантат-кость имеют меньшую достоверность. Уникальность проведенного нами исследования заключается в том, что, в отличие от других работ, изучение материалов осуществлялось без извлечения дентального имплантата, что позволило проанализировать количество остеогенных клеток на самом дентальном имплантате, а также сохранило зону контакта импланта с костью в исходном виде,

Во многих статьях влияние витамина D3 на остеоинтеграцию оценивают с помощью биохимического анализа крови, в котором рассматривают его уровень до операции и после. В среднем результаты таковы, что чем выше уровень холекальциферола до момента имплантации, тем меньше потери костной ткани и лучше процесс остеоинтеграции дентального имплантата [108, 140]. Мы также

изучали уровень витамина D₃ в сыворотке крови у кроликов, что потребовалось для подтверждения дефицитного состояния организма животных,

Влияние витамина D₃ также анализируют за счет увеличения его концентрации в сыворотке крови с помощью систематического приема пищевых добавок [89, 97]. Именно такой подход способствует формированию костной ткани [213]. Однако, подобные научные работы имеют свои недостатки: например, несмотря на ежедневный прием препаратов в клинических исследованиях продолжительность пребывания пациентов при дневном свете отличалась. Также важно отметить, что влияние добавок витаминов изучалось чаще на организмах с недостатком витамина D₃. При этом есть статьи, в которых утверждается, что дополнительный прием витаминов оказывает иное влияние на организмы с недостатком или достаточным уровнем кальциферола, нежели чем на организмы с дефицитным состоянием [101, 135, 320]. Так, Burt LA и соавторы говорят, что дополнительный прием высоких доз витамина D₃ уменьшает минеральную составляющую костной ткани [134]. При этом определить точную необходимую дозу витаминов довольно тяжело. До сих пор нет общих рекомендаций по оптимальному приему данного витамина [283],

Однако приоритет нашего исследования, по сравнению с указанными работами, заключается в том, что мы изучили именно влияние дефицита витамина D₃ на состояние костной ткани. Наши животные находились в одинаковых условиях: отсутствие естественного освещения и одинаковое витамин D-дефицитное питание. Такую схему создания дефицита мы использовали согласно систематическому обзору Werny J. G. и соавторов [128]. Тем самым вероятность ошибочно полученных результатов сводится к минимальным. По нашим результатам данный дефицит повлиял на несовершенство остеоинтеграции путем снижения количества клеток, участвующих в данном процессе. Как уже было ранее отмечено, в нашем исследовании до начала регенерации количество клеток остеоцитов составляло $(20 \pm 2) \times 10^3$ клеток в 1 мм^2 , а через 3 месяца – $(12 \pm 2) \times 10^3$ клеток в 1 мм^2 . Данная взаимосвязь объясняется наличием рецепторов у материнских клеток к количеству витамина D₃, который стимулирует их

образование. Такую мысль содержит статья Kwiatek J, и его соавторов [205], Принципиальные особенности в строении костной ткани через 3 месяца после имплантации у кроликов с дефицитом витамина D₃ визуально не были определены.

Стоит отметить, что во многих работах взаимосвязь уровня витамина D₃ и регенерации костной ткани прослеживается не четко. Есть источники, в которых авторы опровергают данную корреляцию [139, 188]. Так, Alsulaimani L, и другие авторы пришли к выводу, что в рассмотренных ими клинических случаях прямую связь между данными показателями трудно выявить, а ранняя потеря имплантата была вызвана другими факторами (курение, неправильное восстановление кости и низкий уровень кератинизации десны), нежели низким уровнем витамина D₃ в сыворотке крови пациентов [56]. Pimentel S. P. и другие авторы утверждают, что введение добавок микронутриентов в отсутствие дефицитного состояния не оказывает положительного эффекта на формирование контакта кости и имплантата, а также увеличение объема кости вокруг имплантата [179].

Из-за очень короткого периода наблюдения в исследованиях на животных (до 12 недель) очень мало известно о долгосрочном воздействии добавок витамина D на выживаемость имплантатов. Необходимы дальнейшие исследования для оценки этого долгосрочного воздействия на приживаемость имплантатов, которые могут предоставить более убедительные доказательства поддерживающего действия витамина D на остеоинтеграцию [128]. Необходимы продольные рандомизированные контролируемые клинические исследования, чтобы проверить, распространяется ли этот положительный эффект добавок витамина D на человеческий организм, и, следовательно, повышается ли эффективность лечения пациентов при потере зубов,

Таким образом, полученные нами данные не опровергают результаты ранее проводившихся исследований, в которых говорилось о снижении способности кости к регенерации и, соответственно, интеграции имплантата при сохранении возможности кости регенерировать на фоне витамин D₃- дефицитного состояния,

Одним из ключевых аспектов в лечении воспалительных осложнений, возникающих вокруг дентальных имплантатов, является тщательная очистка

поверхности имплантата от зубных отложений и микробной биопленки. Важно правильно выбрать метод очистки и соответствующие инструменты. Рекомендуется использовать более мягкие устройства для предотвращения повреждения титановой поверхности имплантата. В частности, следует применять ультразвуковые насадки с одноразовыми пластиковыми кончиками, а также полировать поверхность резиновыми чашками и специальными пастами. Дополнительно хорошо зарекомендовали себя нити, межзубные щетки и инструменты из пластика, углерода или титана с небольшой рабочей поверхностью. Эти инструменты обеспечивают удаление налета преимущественно горизонтальными движениями вдоль витков имплантата [33]. Исследования показали, что они не вызывают образования царапин и шероховатостей на поверхности имплантата, в отличие от металлических и ультразвуковых скейлеров [160]. Тем не менее, работа, проведенная Каррингом и соавторами (2005), подтвердили, что использование только ультразвуковых приборов и кюреток недостаточно для полной дезинфекции имплантатов, особенно в случаях с карманами размером ≥ 5 мм. Полное удаление микроорганизмов, используя вышеупомянутые методы, представляется весьма сложным, поскольку источником реколонизации могут служить не только микробные биопленки на поверхности имплантатов, но также и внутриклеточные микроорганизмы, сохраненные в тканях десен. Для решения данной проблемы было предложено использование антибиотиков. Однако увеличение числа случаев микробной резистентности, аллергии к антибиотикам свидетельствует о необходимости поиска других вариантов терапии. Актуальны и альтернативные варианты деконтаминации – фотодинамическая терапия (ФДТ), лазеротерапия [30, 31].

Рост микробной резистентности и аллергии к антибиотикам действительно ставят перед стоматологами вопрос о необходимости поиска альтернативных методов лечения воспалительных процессов вокруг дентальных имплантатов. В последние годы фотодинамическая терапия (ФДТ) и лазеротерапия стали популярными вариантами, продемонстрировавшими свою эффективность в лечении периимплантита и других осложнений.

Лазеротерапия открыла новые горизонты в стоматологической практике (Lin G.H., 2018), позволяя не только удалять воспаленные мягкие ткани, но и эффективно дезинфицировать поверхности имплантатов. Выбор лазерной системы и ее характеристики имеют первостепенное значение для достижения наилучших результатов. На данный момент наиболее часто используются следующие виды лазеров: Nd:YAG, Er:YAG и Er,Cr:YSGG, а также CO₂ и диодные лазеры [30, 31].

Диодные лазеры становятся все более популярными в стоматологии благодаря своей коммерческой доступности и многофункциональности. Они не только не оказывают негативного влияния на титановую поверхность имплантатов, но и при правильном применении не приводят к повышению температуры тканей, что значительно снижает риск термического повреждения [330]. Это делает их особенно подходящими для лечения пациентов с периимплантитом.

Исследования показывают, что лазеры оказывают положительное влияние на процесс заживления, способствуя снижению воспалительных процессов и созданию оптимальных условий для интеграции имплантата. Важно также отметить, что *laser-assisted therapies* может быть использована как дополнение к традиционным методам лечения, таким как механическая очистка и антибиотикотерапия, что позволяет значительно повысить общую эффективность терапии.

Таким образом, учитывая статистически подтвержденные результаты применения лазеров и альтернативных методик, можно сделать вывод о необходимости внедрения новых технологий в клиническую практику, что позволит улучшить результаты лечения и повысить качество жизни пациентов.

Лазерное излучение инфракрасного спектра обладает способностью уничтожать бактерии и инактивировать бактериальные эндотоксины [206]. Предполагается, что лазер может упростить удаление зубных отложений с поверхности зуба или имплантата, снижая прочность их прикрепления [30, 31].

Одним из наиболее обсуждаемых вопросов лазеротерапии периимплантитов является термическое воздействие лазерного излучения на поверхность имплантата. Поверхность имплантата имеет сложный рельеф, что способствует

бактериальной адгезии и колонизации, и затрудняет очистку. Необходимо удалить мягкие и твердые отложения без повреждения оксидного слоя, так как это может ухудшить остеоинтеграцию имплантата. Существуют противоречивые мнения по данному вопросу. С одной стороны, предполагается положительное влияние лазера, который может ослабить связь между отложениями и поверхностью имплантата, облегчая тем самым процесс очистки.

С другой стороны, существует риск повреждения титановой поверхности, особенно при использовании лазеров с высокой выходной мощностью. В частности, проверено влияние CO₂ и Er:YAG лазеров, которые могут привести к повышению температуры выше критического порога (10 °C) после 10 секунд непрерывного облучения [161]. Однако диодный инфракрасный лазер не наносит повреждений поверхности имплантата, не вызывает образование дефектов, растрескивания или плавления, и может быть использован в лечении периимплантита. При этом излучение с длиной волны 940 нм признается одной из самых безопасных лазерных систем [30, 31, 270].

Тем не менее, вопрос термического повреждения и безопасности использования диодных лазеров в комплексном лечении пациентов с периимплантитом остается актуальным и открытым для обсуждения. Это связано с тем, что при использовании лазеров существует риск перегрева тканей, что может привести к нежелательным побочным эффектам [30, 31].

При применении диодных лазеров необходимо учитывать следующие аспекты.

1. Температурный контроль: определение безопасной мощности и времени облучения имеет критическое значение. Исследования показали, что перегрев может негативно сказаться на состоянии костной ткани и на самой поверхности имплантатов. Рекомендуется использовать методы охлаждения тканей во время процедуры для минимизации риска термического повреждения.

2. Длина волны: разные длины волн могут по-разному воздействовать на биологические ткани. Диодные лазеры с длиной волны около 810 нм и 940 нм показывают хорошие результаты в плане безопасности и эффективности, однако

необходимы дополнительные исследования для окончательной оценки их воздействия на ткани.

3. Клинические исследования: необходимы долгосрочные клинические исследования для подтверждения безопасности и эффективности лазерной терапии при лечении периимплантита. Эффекты лазерного облучения на окружающие ткани, а также на механическую стабильность имплантатов требуют дополнительных тестов и наблюдений.

4. Протоколы лечения: разработка четких протоколов и рекомендаций по применению диодных лазеров в стоматологии поможет минимизировать риски и повысить качество терапии. Важно учитывать индивидуальные особенности пациента и уровень тяжести периимплантита.

5. Обучение специалистов: обучение стоматологов и хирургов правильному использованию лазеров, пониманию их возможностей и ограничений является ключевым фактором успешного применения этих технологий в клинической практике.

Таким образом, хотя диодные лазеры представляют собой перспективное направление в лечении периимплантита, необходимы дальнейшие исследования для окончательной оценки их безопасности и эффективности, чтобы обеспечить оптимальные результаты и минимизировать возможные риски для пациентов [30, 31].

С целью профилактики и лечения возможных осложнений дентальной имплантации, таких как периимплантит, мы провели экспериментальное исследование с обработкой поверхности имплантата механическим путем (аналог традиционной профессиональной гигиены) и обработку поверхности имплантатов диодным лазером, считающимся по данным литературы наиболее «мягким и щадящим».

По результатам исследования вне зависимости от дентальных имплантатов максимальные повреждения были выявлены на поверхности при механической обработке скейлером, при использовании диодного лазера изменения же были минимальными и трактовались как незначительные, Схожие результаты были

получены в работе Морозовой Е.А., Тарасенко С.В., и Гарипова Р.Д. (2018) при воздействии с помощью Er : YAG DEKA "Smart 2940D plus", Nd : YAG DEKA "Smart A10" выполненные по технологии YAG (иттрий алюминиевый гранат), излучающие в ИК-спектре на длинах волн 2 940 нм и 1 064 нм соответственно; лазерную систему "Smart US20D" DEKA (Италия), с длиной волны 10 600 нм (CO₂); лазерную систему "Smart Lite" DEKA (Италия), с длиной волны 532 нм (Nd : YAG-КТП); лазерный аппарат ЛСП "ИРЭ-Полюс" (Россия), с длиной волны 970 нм [30]. В результате экспериментального исследования данные сканирующей электронной показали достоверные различия параметров поверхности, Наибольшая степень разрушения микрорельефа поверхности имплантатов выявляется при воздействии излучения Nd: YAG-лазера и минимальные или отсутствие повреждений поверхностей при воздействии излучения Nd: YAG-КТП-лазера. При лазерном излучении мощностью 1Вт определяли наименьшее количество вздутий, растрескиваний и расслаиваний на поверхности имплантатов при использовании Nd: YAG-КТП, CO₂- и полупроводникового ИРЭ-Полюс лазеров и наибольшее количество повреждений при воздействии Nd: YAG- и Er: YAG-лазеров. При лазерном воздействии мощностью 2 Вт агрессивное влияние излучения наблюдается при воздействии Nd : YAG- и Er : YAG-лазеров в виде полного расплывания верхнего слоя поверхностей имплантатов и меньшее разрушающее воздействие при излучении Nd : YAG-КТП-, диодного лазера ИРЭ-полнос и CO₂-лазера [30].

В клинической части исследования мы изучали потенциальное влияние различных степеней снижения концентрации витамина D₃ в периферической крови пациентов на результаты протезирования с опорой на дентальные имплантаты [2].

Большая часть пациентов (303–79%) были в возрасте 18-44 лет (молодой возраст по ВОЗ), к средней возрастной группе по ВОЗ (45-59 лет) (верхней границей для нашего исследования был уровень 50 лет) относилось 81 пациента (21%), Средний возраст пациентов составил $39,8 \pm 5,1$ лет.

Среди пациентов было 144 мужчины (37,5%) и 240 женщин (62,5%). В молодой возрастной группе количество пациентов мужского пола было ниже по сравнению со средней ($p > 0,05$): 67 (22,1%) и 77 (95%) соответственно.

В исследование не включали пациентов с сопутствующими заболеваниями для профилактики воздействия дополнительных факторов,

Всем пациентам после дообследования проводили оперативное лечение в объеме дентальной имплантации и сопутствующих операций,

В зависимости от сроков начала лечения с помощью витамина D3 после назначения врачом-эндокринологом всех пациентов разделили на 2 группы:

– группа 1 – дентальную имплантацию проводили до достижения целевых значений уровня витамина D3 (30–60 нг/ммоль) в периферической крови пациентов;

– группа 2- установку дентальных имплантатов осуществляли уже после достижения целевых значений витамина D3,

При анализе витамина D3 (25(OH-D, холекальциферол) были выявлены снижение целевых значений у всех пациентов в той или иной степени:

<10 нг/мл (выраженный дефицит) – 8 (2,1%) пациентов;

<20 нг/мл (дефицит) – 232 (60,4%) пациента;

20–30 нг/мл (недостаточность) – 144 (37,5%) пациента,

Выбор метода лечения пациентов с периимплантитом все еще является актуальным и сложным вопросом для стоматологии,

На сегодняшний день хирурги стоматологи стараются сохранять дентальные имплантаты и каждый миллиметр кости и мягких тканей даже при наличии воспаления [28].

Согласно систематическому обзору Lima и соавторов (2021), в который они включили 94 исследования, периимплантит наиболее часто встречался у пациентов пожилого и старческого возраста, тогда как в нашем исследовании от данного заболевания страдали пациенты молодого и среднего возраста, что говорит о возможных иных причинах развития периимплантита и требует дальнейшего наблюдения [187].

В нашем исследовании у 10 пациентов (2,6%) было отмечено развитие периимплантита, лечение которого проводили с помощью диодного лазера и инъекций коллагена [28]. Все случаи периимплантита выявлены в группе пациентов с выраженным дефицитом и дефицитом витамина D – 2 (25%) и 8 (3,4%) случаев соответственно ($p=0,04$, $p < 0,05$).

Несмотря на различие в исходной ситуации у пациентов, мы получили результаты по глубине зондирования, кровоточивости и выделению гноя при зондировании, схожие с другими исследованиями, в которых анализировали различные методики имплантопластики: так, отмечалось значительное улучшение состояния тканей вокруг дентальных имплантатов, уменьшение глубины зондирования на 3-5 мм от исходного значения до лечения, и при общем успехе в сохранении дентального имплантата в течение 6-24 месяцев, который составляет по данным литературы примерно 94-98%. В нашем исследовании удалось сохранить в стабильном состоянии в течение 1 года все дентальные имплантаты [28].

Методы и техники при лечении пациентов с периимплантитом варьируются от нерадикальных или резективных до реконструктивных (регенеративных) с использованием костнопластических материалов. Большинство подходов, как правило, включают несколько компонентов и имеют не один этап, поэтому результаты многих исследований по данной теме трудно сопоставить между собой и авторы не могут предложить один универсальный протокол [28, 218].

Одним из часто применяемых методов является имплантопластика, которая заключается в механическом удалении резьбы с поверхности дентального имплантата для уменьшения адгезии биопленки и обеспечивает лучшие условия для заживления слизистой оболочки в патологическом кармане вокруг дентальных имплантатов [327]. Эта операция является частью резективного подхода к лечению периимплантита. Помимо механической подготовки поверхности дентального имплантата для уменьшения степени микробной адгезии на поверхности дентального имплантата и кости в существующих патологических карманах вокруг него требуются дополнительные средства, в том числе – антисептики и

антибактериальные препараты, хотя вопрос об эффективности их применения при имплантопластике остается спорным [28, 329].

При лечении периимплантита, кроме снижения обсемененности, необходимо решать вопрос остеорегенерации, что не может быть достигнуто только с помощью имплантопластики и требует дополнительных приемов направленной костной регенерации. Исследования с таким комплексным подходом не имеют достаточной доказательной базы и подтвержденных данных о стабильности или степени повреждения дентальных имплантатов [28, 104, 106].

По сравнению с описанными методами предлагаемое нами использование ксеногенного коллагенового геля и лазерного излучения при профилактике и лечении периимплантита может быть хорошей альтернативой, так как имеет достаточно выраженный регенеративный элемент без нарушения поверхности дентального имплантата и необходимости проведения сложных оперативных вмешательств [28].

Таким образом, проведенное клинико-экспериментальное исследование по изучению влияния дефицита витамина D3 на результаты имплантологического лечения – у лабораторных животных и у пациентов молодого и среднего возраста, – продемонстрировало снижение уровня остеоинтеграции имплантатов, средней оптической плотности костной ткани челюстей, увеличение частоты осложнений в послеоперационном периоде с зависимостью от степени тяжести дефицита витамина D3.

ВЫВОДЫ

1. Анализ результатов анкетирования врачей-стоматологов (ортопедов и хирургов) в отношении успешности дентальной имплантации и частоты назначения лабораторного обследования, а также тактики при развитии осложнений показал частоту развития осложнений, как на хирургическом, так и на ортопедическом этапе, не превышающую общемировую (менее 5%); преобладание в структуре осложнений на хирургическом этапе – периимплантита (2,6%), на ортопедическом – мукозита (0,95%); низкую частоту назначения лабораторного обследования пациентов моложе 50 лет с целью определения минерального обмена как среди ортопедов, так и среди хирургов (около 20%) и только в случае развития осложнений; преобладание среди хирургических методов лечения периимплантита регенеративных и резекционных при более низкой частоте проведения удаления дентальных имплантатов; низкую частоту направления пациентов даже при выявленных нарушениях минерального обмена к эндокринологу и другим специалистам (до 35% случаев развития осложнений) [2].

2. Проведенное экспериментальное исследование *in vivo* по созданию у лабораторных животных дефицита витамина D3 с последующим проведением дентальной имплантации и морфологическим исследованием кости в зоне операции через 3 месяца показало, что костная ткань у D3-дефицитных кроликов сохраняет способность к регенерации и остеоинтеграции дентального имплантата, однако снижается количество вовлеченных в построение костной ткани клеток, что определяется уменьшением относительного количества остеоцитов в регенерате на $(40 \pm 7\%)$ по сравнению с материнской костью сразу после дентальной имплантации до начала регенерации.

3. Экспериментальное исследование по воздействию лазерного излучения диодного и неодимового лазеров на поверхность дентальных имплантатов различных систем при одинаковых мощностях показало щадящее действие излучения диодного лазера с длиной волны 970 нм на микрорельеф по сравнению с неодимовым лазером.

4. Лучевые методы исследования пациентов с потерей зубов на фоне выраженного дефицита (<10 нг/ммоль) и дефиците (<20 нг/ммоль) витамина D₃ продемонстрировали снижение оптической плотности (при КЛКТ челюстей) и минеральной плотности костной ткани (при КТ и DXA скелета), что, однако, требует проведения полноценного рандомизированного исследования в отношении последнего показателя.

5. При анализе гормонального статуса у всех пациентов концентрация тиреотропного гормона и паратгормона находились в пределах референсных значений: 0,4–4 мЕд/л (по технологии Abbot) и 2–9,4 пмоль/л (по технологии Abbot). При анализе уровня витамина D₃ (25(OH-D)) были выявлены снижение целевых значений у всех пациентов в той или иной степени: < 10 нг/мл (выраженный дефицит) – 8 (2,1%) пациентов; <20 нг/мл (дефицит) – 232 (60,4%) пациента; 20–30 нг/мл (недостаточность) – 144 (37,5%) пациента, - с последующей успешной медикаментозной коррекцией витамином D₃ в индивидуальной дозе, назначенной врачом-эндокринологом с достижением целевых значений содержания витамина D₃ в пределах 30–60 нг/мл с последующим постоянным приемом пациентами препарата в дозе от 1000 до 2000 МЕ.

6. При проведении контрольных осмотров пациентов через 7 суток, 1, 3, 6 и 12 месяцев после установки дентальных имплантатов у большинства (374 пациента – 97,4%) не было отмечено каких-либо жалоб или признаков воспаления (мукозит, периимплантит), а также рецессий мягких тканей или кости в области установленных дентальных имплантатов

7. У 10 (2,6%) пациентов с диагностированным периимплантитом после нивелирования острой фазы процесса после проведения профессиональной гигиены с применением ультразвука с последующими инъекциями коллагенового геля в периимплантатные карманы и мягкие ткани вокруг дентального имплантата или при лазерной бактерицидной обработке периимплантатных тканей диодным лазером отмечали значительное улучшение состояния тканей вокруг дентальных имплантатов, уменьшение глубины зондирования на 3–5 мм от исходного значения

(до лечения), и при общем успехе в сохранении дентального имплантата в течение 6-24 месяцев.

8. Разработанная методология диагностики и лечения пациентов молодого и среднего возраста с потерей зубов на фоне дефицита витамина D3 позволила повысить эффективность протезирования с опорой на дентальные имплантаты.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении оперативных вмешательств у лабораторных животных на костной ткани рекомендован периодический скрининг уровня витамина D₃ для профилактики развития осложнений и искажения результатов основного исследования.

2. У пациентов молодого и среднего возраста в связи с изменениями костной ткани в сторону снижения плотности рекомендовано кроме лучевого исследования челюстей (конусно-лучевой компьютерной томографии), также проводить по назначению врача-эндокринолога денситометрию скелета в случаях выраженного дефицита витамина D₃ с целью раннего обнаружения изменений минеральной плотности костной ткани в референсных точках (поясничный отдел позвоночника, шейки бедра) и своевременного лечения врачом-эндокринологом.

3. Рекомендовано перед проведением дентальной имплантации и сопутствующих операций включать в предоперационное лабораторное обследование пациентов молодого и среднего возраста определение концентрации в периферической крови витамина D₃, паратгормона, ТТГ и кальция для своевременного обнаружения нарушений минерального обмена и направления пациента для дальнейшего обследования и лечения у врача-эндокринолога.

4. Для устранения дефектов и деформаций альвеолярного гребня челюстей у пациентов с нарушениями минерального обмена рекомендовано проведение костнопластических операций с проектированием и применением индивидуальной титановой сетки для получения хорошего контролируемого результата.

5. В связи с повышенным риском развития осложнений и снижением темпов регенерации и остеоинтеграции у пациентов молодого и среднего возраста с дефицитом витамина D₃ рекомендовано проведение контрольных осмотров после операции через 1, 3, 6, 12 месяцев с последующими визитами один раз в 6 месяцев при отсутствии жалоб.

6. При проведении лечения пациентов с периимплантитом для обработки периимплантатных тканей и бактерицидной обработки поверхности дентального имплантата рекомендовано применением диодного лазера с длиной волны 970 нм.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Алт – аланинаминотрансфераза

АнтиТПО – антитела к тиреопероксидазе

АСТ – аспаргатаминотрансфераз

Ачтв – Активированное частичное тромбопластиновое время

БАОЧ – бисфосфонатный остеонекроз челюстей

БМТ – безжировая масса тела

ВАШ – визуальная аналоговая шкала боли

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВНЧС- височно-нижнечелюстной сустав

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПЧ – вирус папилломы человека

Вт – ватт

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГАП- гидроксипатит

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ГМКИТ – гигантские многоядерные клетки инородных тел

Гц – Герц

Г-Э- гемотоксилин-эозин

ДИ – дентальная имплантация

ЖКТ- желудочно-кишечный тракт

ЖМТ – жировая масса тела

ИИ – искусственный интеллект

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КЛКТ – конусно-лучевая компьютерная томография

КПМ – костнопластический материал

КТ – компьютерная томография

ЛАОНЧ (ЛАОЧ) – лекарственно-ассоциированный остеонекроз челюстей

ЛЖ – левый желудочек

ЛИ – лазерное излучение

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

Мг – миллиграмм

МЕ – международные единицы

мЗв – миллизиверт

МКБ – Международная классификация болезней

мкЗв – микрозиверт

мм – миллиметр

ммоль- миллимоль

ММП – матриксная металлопротеиназа

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

МРТ – магнитно-резонансная ядерная томография

Н – Ньютон

нм – нанометр

ОПТГ – ортопантограмма

ОХС – общий холестерин

ПРПР – плоскоклеточный рак полости рта

ПТГ – паратиреоидный гормон (паратгормон)

РААС (RAAS) – ренин–ангиотензин-альдостероновый комплекс (система)

РАС – рецидивирующий афтозный стоматит

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования

РФ – Российская Федерация

СД1 –сахарный диабет I типа

СД2 – сахарный диабет II типа

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ТТГ – тиреотропный гормон

УФ – ультрафиолетовое излучение

ФДТ – фотодинамическая терапия

ЦОГ-1 – циклооксигеназа-1

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭДТА – Этилендиаминтетраацетат

BIC (bone implant contact) – периметр контакта костной ткани с имплантатом

BTM – набор маркеров костного обмена

CAD – система компьютерной диагностики

COVID -19 (COronaVIrus Disease 2019) —коронавiрусная инфeкция 2019 года, рус. кови́д

СТХ – Сывороточный сшитый С-телопептид коллагена I типа

DXA – Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

FRAX – Fracture risk assessment tool (инструмент оценки риска переломов)

HbA1c – гликозилированный гемоглобин

IL (ИЛ) – интерлейкин

N.От – относительное количество остеоцитов

Nd:YAG лазер – неодимовый лазер

P1NP – маркер формирования костного матрикса

QCT – костная компьютерная томография

RIA – Радиоиммунологические анализы

RT – комнатная температура

SD стандартное отклонение

VDBP – белок, связывающий витамин D

VDR – рецептор витамина D

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ результатов дентальной имплантации по данным анкетирования врачей-стоматологов на примере отдельного субъекта российской федерации / Е.Ю. Дьячкова, С.В. Тарасенко, В.В. Фадеев [и др.] // Head and neck, Russian Journal. – 2022. – Т. 10, № 2. – С. 46-49.
2. Анализ результатов дентальной имплантации по данным анкетирования врачей-стоматологов на примере отдельных субъектов Российской Федерации / Е.Ю. Дьячкова, С.В. Тарасенко, В.В. Фадеев [и др.] // Клиническая стоматология. – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 32-37.
3. Влияние дефицита витамина D на состояние зубочелюстной системы: обзорная статья / Е.Ю. Дьячкова, Д.О. Трифонова, М.О. Ибадулаева [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2021. – Т. 24, № 1. – С. 19-25.
4. Голоунина, О.О. Остеомаляция в практике эндокринолога: этиология, патогенез, дифференциальная диагностика с остеопорозом / О.О. Голоунина, Г.Е. Рунова, В.В. Фадеев // Остеопороз и остеопатии. – 2019. – Т. 22, № 2. – С. 23-31.
5. Дентальная имплантология / Ф.З. Мирсаева, М.Б. Убайдуллаев, А.Б. Вяткина [и др.]; под ред. проф. Ф.З. Мирсаевой. – Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2015. – 124 с.
6. Инструментальная диагностика остеосаркопении в схемах и таблицах / А.В. Наумов, Д.В. Деменок, Ю.С. Онучина [и др.] // Российский журнал гериатрической медицины. – 2021. – № 3. – С. 358-364.
7. Использование биорезорбируемых мембран для устранения дефектов слизистой оболочки рта в эксперименте / М.С. Гостев, Е.Ю. Дьячкова, С.В. Тарасенко [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2024. – Т. 27, № 1. – С.14-17.
8. К унификации выполнения и интерпретации результатов остеоденситометрии / Л.А. Низовцова, С.П. Морозов, А.В. Петрайкин [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2018. – Т. 99, № 3. – С. 164-169.

9. Клинические рекомендации «Старческая астения» / О.Н. Ткачева, Ю.В. Котовская, Н.К. Рунихина [и др.] // Российский журнал гериатрической медицины. – 2020. – № 1. – С. 11-46.
10. Комплексная оценка имплантато-челюстного сегмента при различных схемах антибиотикопрофилактики. Экспериментальное исследование / В.Р. Габидуллина, А.М. Цициашвили, А.В. Волков [и др.] // Пародонтология. – 2024. – Т. 29, № 2. – С. 113-126.
11. Краткая история дентальной имплантологии / С.В. Тарасенко, Д.С. Леонов, Е.Ю. Дьячкова [и др.] // История и педагогика естествознания. – 2020. – № 3-4. – С. 92-98.
12. Кулаков, А.А. Факторы, влияющие на остеоинтеграцию и применение ранней функциональной нагрузки для сокращения сроков лечения при дентальной имплантации / А.А. Кулаков, А.С. Каспаров, Д.А. Порфенчук // Стоматология. – 2019. – Т. 98, № 4. – С. 107-115.
13. Майбородин, И.В. Гистологические результаты имплантации металлических изделий с шероховатой и гладкой поверхностью в костную ткань в эксперименте / И.В. Майбородин, М.С. Тодер, А.И. Шевела // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7-1. – С. 114-118.
14. Малышкина, Л. Осложнения дентальной имплантации (обзор литературы) / Л. Малышкина // Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. – 2022. – № 41 (1). – С. 23-25.
15. Мальцев, С.В. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций / С.В. Мальцев, Г.Ш. Мансурова // Практическая медицина. – 2014. – № 9 (85). – С. 12-18.
16. Микробиологическое обоснование и эффективность применения эрбиевого и неодимового лазеров у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта и периимплантационных тканей / С.В. Тарасенко, В.Н. Царев, Е.Ю. Дьячкова [и др.] // Клиническая стоматология, – 2019. – № 4 (92). – С. 41-45.
17. Морозова, Е.А. Применение неодимового лазера в хирургической стоматологии : монография / Е. А. Морозова, С. В. Тарасенко, И. В. Тарасенко ; под

редакцией доктора медицинских наук, доцента Е. А. Морозовой, доктора медицинских наук, профессора С. В. Тарасенко. – Москва : ИНФРА-М, 2024. – 163 с.

18. Нехирургическое лечение периимплантита на фоне нарушения минерального баланса, связанного с дефицитом витамина D3. Клинический случай / Е.Ю. Дьячкова, С.В. Тарасенко, Е.В. Ларионова, Д.О. Трифонова // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2021. – № 1-2. – С. 67-71.

19. Никитинская, О.А. В помощь практикующему врачу: возможность мониторинга лечения остеопороза при исследовании минеральной плотности кости на разных аксиальных денситометрах / О.А. Никитинская, Н.В. Торопцова // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 2, № 37. – С. 22-28.

20. Особенности гистологической картины у пациентов с дентальными имплантатами после хирургического увеличения зоны кератинизированной десны / С.В. Тарасенко, А.Б. Шехтер, С.В. Загорский, Е.Ю. Дьячкова // Российский вестник дентальной имплантологии, – 2019. – № 1-2 (43-44). – С. 36-42.

21. Остеоденситометрия / А.В. Годзенко, А.В. Петряйкин, С.Ю. Ким [и др.]. – Москва, 2017. – 26 с.

22. Остеоденситометрия : Методические рекомендации / А.В. Годзенко, А.В. Петряйкин, С.П. Морозов [и др.]. – М.: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Научно-практический центр медицинской радиологии Департамента здравоохранения города Москвы", 2017. – 26 с.

23. Остеопороз / А.Т. Андреева, И.А. Баранова, Ж.Е. Белая [и др.]. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – М.: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2023. – 752 с.

24. Оценка состояния минерального обмена у пациентов с потерей зубов при дентальной имплантации на фоне дефицита витамина D / Е.Ю. Дьячкова, М.М. Скачкова, С.В. Тарасенко [и др.] // Медицинский алфавит. – 2024. – № 28. – С. 60-64

25. Оценка эффективности лечения и мониторинга пациентов с системными нарушениями костной ткани при проведении дентальной имплантации / А.Р.

Агазаде, Р.Р. Агазаде, Т.Ф. Гергиева [и др.] // Медицинский алфавит. – 2023. – Т. 1, № 1. – С. 44-49.

26. Оценка эффективности применения дентальных имплантатов с кондиционированной поверхностью на основе гидроксида натрия у пациентов с остеопорозом / М.В. Козлова, А.М. Мкртумян, Э.А. Базикян [и др.] // Стоматология. – 2019. – № 3. – С. 46-51.

27. Подробный протокол экспериментальных работ на кроликах: внутрикостное внедрение металлических имплантов / М.С. Тодер, А.А. Шевела, А.И. Шевела, И.В. Майбородин // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 3. – С. 17.

28. Применение ксеногенного коллагенового геля и лазерного излучения при профилактике и лечении периимплантита: пилотное исследование / Е.Ю. Дьячкова, С.В. Тарасенко, Е.А. Морозова [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2023. – Т. 19, № 1. – С. 80-86.

29. Применение свободного десневого лоскута с бугра верхней челюсти для увеличения зоны кератинизированной десны у пациента с установленным дентальным имплантатом до этапа протезирования (клиническое наблюдение) / А.Б. Шехтер, С.В. Тарасенко, С.В. Загорский, Е.Ю. Дьячкова // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2019. – № 1-2 (43-44). – С. 43-47

30. Пулатова, Б. Применение компьютерной навигации при планировании дентальной имплантации / Б. Пулатова, М. Мукаддасхонова // Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. – 2021. – Т. 1, № 1. – С. 39-41.

31. Разина, И.Н. Нехирургические методы лечения осложнений дентальной имплантации. Перспективы применения инфракрасного лазерного излучения при лечении мукозита и периимплантита / И.Н. Разина, Л.М. Ломиашвили, В.Б. Недосеко // Лазерная медицина. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 49-56.

32. Рахмонов, А. Функция Витамина Д в живом организме и его роль в работе органов и систем / А. Рахмонов, Н.М. Юлдашев // Talim fidoyilari. – 2022. – № 21. – С. 172-181.

33. Ронкати, М. Нехирургическое пародонтологическое лечение: показания, возможности, протоколы использования диодного лазера / М. Ронкати ; переводчик А. Островский ; научные редакторы К. Бадалян, М. Кобахидзе. – М. [и др.] : Квинтэссенция, 2018. – 409 с.
34. Серова, Н.С. Лучевая диагностика в дентальной имплантологии. Атлас / Н.С. Серова. – М.: Е-нотто, 2015. – 220 с.
35. Синергия аутогенных и ксеногенных трансплантатов при устранении дефицита прикрепленной кератинизированной десны: гистологическое и иммуногистохимическое исследование / Е.А. Дурново, Е.С. Галкина, Н.Ю. Орлинская [и др.] // Пародонтология. – 2024. – Т. 29, № 1. – С. 35-44.
36. Современные подходы увеличения объема мягких тканей в области зубов и имплантатов с использованием соединительнотканых аутотрансплантатов / А.А. Кулаков, В.А. Бадалян, Д.А. Паринов [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2020. – № 2. – С. 69-73.
37. Сравнительный анализ биодegradации и биосовместимости коллагеновых материалов на основе дермального коллагена при подслизистой имплантации в полости рта лабораторных животных / Е.Ю. Дьячкова, М.М. Петухова, И.А. Демьяненко [и др.] // Клиническая стоматология. – 2024. – Т. 27, № 2. – С. 130-139.
38. Сравнительный анализ роста условно-патогенных микроорганизмов полости рта на поверхности коллагеновых мембран: экспериментальное исследование / О.А. Свитич, А.В. Поддубиков, Е.Ю. Дьячкова [и др.] // Пародонтология. – 2023. – Т. 28, №. 4. – С. 337-346.
39. Тарасенко, С.В. Анализ поверхности дентальных имплантатов после воздействия на них излучения лазерных стоматологических систем / С.В. Тарасенко, Е.А. Морозова, Р.Д. Гарипов // Фотоника. – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 106-117.
40. Тарасенко, С.В. Сравнительная характеристика применения аутогенных и ксеногенных материалов для аугментации десны / С.В. Тарасенко, С.В. Загорский, Е.Ю. Дьячкова // Российская стоматология. – 2019. – Т. 12, № 1. – С. 42-46.

41. Усовершенствования протокола операции одномоментной дентальной имплантации пациентов при потере зубов / Е.Ю. Дьячкова, С.В. Тарасенко, С.А. Судьев [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2022. – Т. 18, № 4. – С. 73-79.
42. Устранение критических дефектов кости челюстей на основе применения ксеногенных коллагеновых мембран и аморфного гидроксиапатита в эксперименте / Е.Ю. Дьячкова, Б.П. Ершов, И.А. Демьяненко [и др.] // Клиническая стоматология. – 2024. – Т. 27, № 1. – С. 66-74.
43. Хайдаров, А. Оценка факторов риска развития осложнений при дентальной имплантации / А. Хайдаров, А. Олимов // in Library. – 2019. – Т. 19, № 4. – С. 88-90.
44. Хирургическое лечение пациента с частичным вторичным отсутствием зубов на фоне нарушений костного минерального обмена с помощью дентальных имплантатов / Е.Ю. Дьячкова, С.В. Тарасенко, Н.М. До Фа [и др.] // Эндодонтия Today. – 2019. – Т. 17, № 2. – С. 65-70.
45. Эффективность комплексной антирезорбтивной терапии на разных этапах хирургической реабилитации у пациенток с дефектом зубных рядов и постменопаузальным остеопорозом / Е.А. Мащенко, Р.А. Хесин, С.Б. Маличенко, М.В. Козлова // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2016. – № 2. – С. 71-79.
46. Эффективность профилактики периимплантита с использованием хвоесодержащего ополаскивателя рта / Р.С. Заславский, А.С. Романов, Е.Е. Олесов, А.В. Рагулин // Стоматология для всех. – 2023. – № 1 (102). – С. 18-23.
47. 1,25 (OH) 2D3 improves cardiac dysfunction, hypertrophy, and fibrosis through PARP1/SIRT1/mTOR-related mechanisms in type 1 diabetes / H. Qu, K. Lin, H. Wang [et al.] // Molecular nutrition & food research. – 2017. – Vol. 61(5). – P. 1600338.
48. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 promotes early osteogenic differentiation of PDLSCs and a 12-year follow-up case of early-onset vitamin D deficiency periodontitis / G. Qi, K. Yu, Y. Feng [et al.] // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 2021. – Vol. 208. – P. 105805.

49. 22-Oxa-1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits metastasis and angiogenesis in lung cancer / K. Nakagawa, Y. Sasaki, S. Kato [et al.] // *Carcinogenesis*. – 2005. – Vol. 26(6). – P. 1044-1054.
50. 25-Hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds / D. Somjen, Y. Weisman, F. Kohen [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111(13). – P. 1666-1671.
51. A case of early-onset periodontitis with vitamin D deficiency: A case report and literature review / C. Li, J. Zhang, L. Wang, J. Yang // *Medicine (Baltimore)*. – 2023. – Vol. 102(39). – P. e35321.
52. A clinico-relationship between Vitamin D and early implant failure / S.K.S. Bawa, P. Sharma, V. Jindal [et al.] // *IP Int. J. Periodontol. Implantol.* – 2022. – Vol. 7(1). – P. 15–22.
53. A comparative study of vitamin D serum levels in patients with recurrent aphthous stomatitis / A. Khabbazi, A. Ghorbanihaghjo, F. Fanood [et al.] // *The Egyptian Rheumatologist*. – 2015. – Vol. 37(3). – P. 133-137.
54. A decade of FRAX: how has it changed the management of osteoporosis? / J. Kanis, N. Harvey, H. Johansson [et al.] // *Aging clinical and experimental research*. – 2020. – Vol. 32. – P. 187-196.
55. A Retrospective Data Analysis for the Risk Evaluation of the Development of Drug-Associated Jaw Necrosis through Dentoalveolar Interventions / M. Buchbender, C. Bauerschmitz, S. Pirkl [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2022. – Vol. 19(7). – P. 4339.
56. A The Relationship Between Low Serum Vitamin D Level and Early Dental Implant Failure: A Systematic Review / L. Alsulaimani, A. Alqarni, A. Almarghlani, M. Hassoubah // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14(1). – P. e21264.
57. Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals / N. Bodyak, J.C. Ayus, S. Achinger [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2007. – Vol. 104. – P. 16810–16815.

58. Agbalalah, T. Effect of vitamin D₃ supplementation on cardiometabolic disease risk among overweight/obese adult males in the UK: A pilot randomised controlled trial / T. Agbalalah, S. Mushtaq // *J. Hum. Nutr. Diet.* – 2023. – Vol. 36(1). – P. 216–225.
59. Ahmadiéh, H. Association between vitamin D and cardiovascular health: myth or fact? A narrative review of the evidence / H. Ahmadiéh, A. Arabi // *Women's Health.* – 2023. – Vol. 19. – P. 1745.
60. Akpınar, Ş. Is vitamin D important in anxiety or depression? What is the truth? / Ş. Akpınar, M.G. Karadağ // *Current Nutrition Reports.* – 2022. – Vol. 11(4). – P. 675-681
61. Alkaline Phosphatase / D. Lowe, T. Sanvictores, M. Zubair [et al.]. – StatPearls Publishing: USA, 2022.
62. Alonso, N. Vitamin D metabolites: analytical challenges and clinical relevance / N. Alonso, S. Zelzer, G. Eibinger // *Calcified tissue international.* – 2023. – Vol. 112(2). – P. 158-177.
63. Alveolar bone density based on image density of intraoral radiography using artificial intelligence software: Cases of osteoporosis patients with antiresorptive medications administration before tooth extraction / E. Kobayashi, Y. Minami, R. Ogawa [et al.] // *Journal of Oral and Maxillofacial Radiology.* – 2022. – Vol. 10(2). – P. 29-33
64. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw – 2014 update / S.L. Ruggiero, T.B. Dodson, J. Fantasia [et al.] // *Journal of oral and maxillofacial surgery.* – 2014. – Vol. 72(10). – P. 1938-1956.
65. Amr, A.E.H. V Vitamin D₃ in alveolar bone augmentation performed simultaneously with dental implant placement. A controlled clinical and radiographic study / A.E.H. Amr // *Egyptian Dental Journal.* – 2019. – Vol. 65(4). – P. 3375–3392.
66. An epidemiology survey of vitamin D deficiency and its influencing factors / W. Jiang, D. Wu, G. Xiao [et al.] // *Medicina Clínica (English Edition).* – 2020. – Vol. 154(1). – P. 7-12.
67. Analysis of the Effect of Nd: YAG Laser Irradiation on Soft Tissues of the Oral Cavity in Different Modes in an In Vivo Experiment / R. Garipov, E. Morozova, E. Diachkova [et al.] // *Biointerface Res. Appl. Chem.* – 2022. – Vol. 12. – P. 2881-2888.

68. Analysis of the effects of vitamin D insufficiency on osseointegration of dental implants / R.V. Boas, C. Ramirez, A. Pinheiro [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. – 2019. – Vol. 30. – P. 113.
69. Analysis of the risk of oral squamous cell carcinoma in patients with and without recurrent aphthous stomatitis: a retrospective evaluation of real-world data of about 150,000 patients / M. Hertel, S. Birinci, M. Heiland [et al.] // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14(23). – P. 6011.
70. Analysis of vitamin D metabolic markers by mass spectrometry: current techniques, limitations of the “gold standard” method, and anticipated future directions / D.A. Volmer, L.R. Mendes, C. Stokes [et al.] // *Mass spectrometry reviews*. – 2015. – Vol. 34(1). – P. 2-23.
71. Analytical performance specifications for 25-hydroxyvitamin D examinations / E. Cavalier, C.G. Fraser, H.P. Bhattoa [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13. – P. 431.
72. Artaza, J.N. Vitamin D reduces the expression of collagen and key profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotent cells / J.N. Artaza, K.C. Norris // *The Journal of endocrinology*. – 2009. – Vol. 200(2). – P. 207.
73. Association between polymorphisms in vitamin d pathway-related genes, vitamin d status, muscle mass and function: A systematic review / E. Krasniqi, A. Boshnjaku, K. Wagner [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13(9). – P. 3109.
74. Association of vitamin D in patients with periodontitis: A cross-sectional study / G. Isola, A. Alibrandi, E. Rapisarda [et al.] // *Journal of periodontal research*. – 2020. – Vol. 55(5). – P. 602-612.
75. Association of vitamin D status with COVID-19 and its severity: Vitamin D and COVID-19: A narrative review / J.H. Bae, H.J. Choe, M.F. Holick [et al.] // *Rev. Endocr. Metab. Disord*. – 2022. – Vol. 23(3). – P. 579–599,
76. Association of vitamin D with periodontal disease: a narrative review / P. Dragonas, I. El-Sioufi, Y.A. Bobetsis [et al.] // *Oral Health Prev Dent*. – 2020. – Vol. 18(1). – P. 103-114.
77. Associations between physical activity and bone structure in older adults: does the use of self-reported versus objective assessments of physical activity influence the

- relationship? / C. Ng, L. McMillan, B. Beck [et al.] // *Osteoporosis International*. – 2020. – Vol. 31. – P. 493-503.
78. Bartl, R. *The osteoporosis manual: prevention, diagnosis and management* / R. Bartl, C. Bartl. – Springer, 2019. – 565 p.
79. Basis of bone metabolism around dental implants during osseointegration and peri-implant bone loss / A. Insua, A. Monje, H.L. Wang [et al.] // *Journal of biomedical materials research Part A*. – 2017. – Vol. 105(7). – P. 2075-2089.
80. Benskin, L.L. A Basic Review of the Preliminary Evidence That COVID-19 Risk and Severity Is Increased in Vitamin D Deficiency / L.L. Benskin // *Front. Public Health*. – 2020. – Vol. 8. – P. 513.
81. Biernacka, A. Frangogiannis N. G. Aging and cardiac fibrosis / A. Biernacka // *Aging and disease*. – 2011. – Vol. 2(2). – P. 158.
82. Bone tissue engineering gelatin-hydroxyapatite/graphene oxide scaffolds with the ability to release vitamin D: Fabrication, characterization, and in vitro study / R. Mahdavi, G. Belgheisi, M. Haghbin-Nazarpak [et al.] // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. – 2020. – Vol. 31(11). – P. 97.
83. Bouillon, R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D / R. Bouillon // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2017. – Vol. 13(8). – P. 466-479.
84. Bouillon, R. Comparison of calcifediol with vitamin D for prevention or cure of vitamin D deficiency / R. Bouillon, J.M. Quesada Gomez // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2023. – Vol. 228. – P. 106248.
85. Bryce, G. Vitamin D deficiency as a suspected causative factor in the failure of an immediately placed dental implant: a case report / G. Bryce, N. MacBeth // *Journal of the Royal Naval Medical Service*. – 2014. – Vol. 100(3). – P. 328-332.
86. Burgess, S. Genetic evidence for vitamin D and cardiovascular disease: choice of variants is critical / S. Burgess, D. Gill // *European heart journal*. – 2022. – Vol. 43(18). – P. 1740-1742.
87. Burnett-Bowie, S.A.M. The USPSTF 2021 Recommendations on Screening for Asymptomatic Vitamin D Deficiency in Adults: The Challenge for Clinicians Continues / S.M. Burnett-Bowie, A.R. Cappola // *JAMA*. – 2021. – Vol. 325(14). – P. 1401–1402.

88. Butnaru, T. Chronic generalized periodontitis, medium form. Diagnosis and treatment / T. Butnaru // *MedEspera*. – 2022. – Vol. 9. – P. 341-341.
89. Calcium and vitamin-D deficiency marginally impairs fracture healing but aggravates posttraumatic bone loss in osteoporotic mice / V. Fischer, M. Haffner-Luntzer, K. Prystaz [et al.] // *Scientific reports*. – 2017. – Vol. 7(1). – P. 7223.
90. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy / S. Chen, C.S. Law, C.L. Grigsby [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124(17). – P. 1838-1847.
91. Carlberg, C. Vitamin D: a micronutrient regulating genes / C. Carlberg // *Current pharmaceutical design*. – 2019. – Vol. 25(15). – P. 1740-1746.
92. Cashman, K.D. 100 YEARS OF VITAMIN D: Global differences in vitamin D status and dietary intake: a review of the data / K.D. Cashman // *Endocrine Connections*. – 2022. – Vol. 11(1). – P. e210282.
93. Cashman, K.D. Vitamin D deficiency: defining, prevalence, causes, and strategies of addressing / K.D. Cashman // *Calcified tissue international*. – 2020. – Vol. 106(1). – P. 14-29.
94. Cavalier, E. Long-term stability of 25-hydroxyvitamin D: importance of the analytical method and of the patient matrix / E. Cavalier // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. – 2021. – Vol. 59(10). – P. e389-e391.
95. CBCT imaging and histopathological characteristics of osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw / I. Ogura, Y. Minami, J. Ono [et al.] // *Imaging science in dentistry*. – 2021. – Vol. 51(1). – P. 73.
96. Cell-type-specific modulation of innate immune signalling by vitamin D in human mononuclear phagocytes / R. Kundu, A. Theodoraki, C.T. Haas [et al.] // *Immunology*. – 2017. – Vol. 150. – P. 55-63.
97. Chang, S.W. Vitamin D and health-The missing vitamin in humans / S.W. Chang, H.C. Lee // *Pediatrics & Neonatology*. – 2019. – Vol. 60(3). – P. 237-244.
98. Chao, G. Correlation Between Hashimoto's Thyroiditis-Related Thyroid Hormone Levels and 25-Hydroxyvitamin D / G. Chao, Y. Zhu, L. Fang // *Frontiers in Endocrinology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 4.

99. Characteristic multimodal imaging of medication-related osteonecrosis of the jaw: comparison between oral and parenteral routes of medication administration / I. Ogura, Y. Sasaki, A. Kameta [et al.] // Polish Journal of Radiology. – 2017. – Vol. 82. – P. 551-560.
100. Charoengam, N. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease / N. Charoengam, M.F. Holick // Nutrients. – 2020. – Vol. 12(7). – P. 2097.
101. Charoengam, N. The ongoing D-lemma of vitamin D supplementation for nonskeletal health and bone health / N. Charoengam, A. Shirvani, M.F. Holick // Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. – 2019. – Vol. 26(6). – P. 301-305.
102. Charoengam, N. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know / N. Charoengam, A. Shirvani, M.F. Holick // Journal of clinical orthopaedics and trauma. – 2019. – Vol. 10(6). – P. 1082-1093.
103. Choosing the optimal mandible position for inferior alveolar nerve block (IANB) using finite element analysis / H.M. Darawsheh, A.A. Safronova, Yu.L. Vasilev [et al.] // Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger. – 2023. – Vol. 247. – P. 152055.
104. Clinical and radiographic outcomes of a combined resective and regenerative approach in the treatment of peri-implantitis: A prospective case series / S. Matarasso, V. Iorio Siciliano, M. Aglietta [et al.] // Clin Oral Impl Res. – 2014. – Vol. 25. – P. 761-767.
105. Clinical practice in the prevention, diagnosis and treatment of vitamin D deficiency: a central and eastern European expert consensus statement / P. Pludowski, I. Takacs, M. Boyanov [et al.] // Nutrients. – 2022. – Vol. 14(7). – P. 1483.
106. Combined surgical therapy of advanced peri-implantitis evaluating two methods of surface decontamination: A 7-year follow-up observation / F. Schwarz, G. John, A. Schmucker [et al.] // Journal of clinical periodontology. – 2017. – Vol. 44(3). – P. 337-342.
107. Common and personal target genes of the micronutrient vitamin D in primary immune cells from human peripheral blood / A. Hanel, A. Neme, M. Malinen [et al.] // Scientific reports. – 2020. – Vol. 10(1). – P. 21051.
108. Comparative evaluation of crestal bone level in patients having low level of Vitamin D treated with dental implant with or without Vitamin D3 supplements / P. Garg,

P. Ghalaut, K. Dahiya [et al.] // National Journal of Maxillofacial Surgery. – 2020. – Vol. 11(2). – P. 199-206.

109. Comparing serum and salivary levels of vitamin D in patients with recurrent aphthous stomatitis and healthy individuals / A. Bahramian, P. Falsafi, T. Abbasi [et al.] // Journal of Dentistry. – 2018. – Vol. 19(4). – P. 295.

110. Comparison between squamous cell carcinoma and inflammatory diseases of the oral and maxillofacial region using gallium-67 scintigraphy with computed tomography and magnetic resonance imaging / I. Ogura, T. Oda, M. Sue [et al.] // Polish Journal of Radiology. – 2018. – Vol. 83. – P. e452-458.

111. Comparison of two LC-MS/MS methods for the quantification of 24, 25-dihydroxyvitamin D₃ in patients and external quality assurance samples / S. Zelzer, C. Le Goff, S. Peeters [et al.] // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). – 2022. – Vol. 60(1). – P. 74-81.

112. Computer programme to assess mandibular cortex morphology in cases of medication-related osteonecrosis of the jaw with osteoporosis or bone metastases / I. Ogura, E. Kobayashi, K. Nakahara [et al.] // Imaging science in dentistry. – 2019. – Vol. 49(4). – P. 281-286.

113. Computer-Aided System of the Mandibular Cortical Bone Porosity Assessment on Digital Panoramic Radiographs / E.R. Astuti, A.Z. Arifin, R. Indraswari [et al.] // Eur J Dent. – 2023. – Vol. 17(2). – P. 464-471.

114. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives / M. Nishiga, D.W. Wang, Y. Han [et al.] // Nature Reviews Cardiology. – 2020. – Vol. 17(9). – P. 543-558.

115. COVID-19 and diabetes mellitus: From pathophysiology to clinical management / S. Lim, J.H. Bae, H.S. Kwon, M.A. Nauck // Nat Rev Endocrinol. – 2021. – Vol. 17. – P. 11-30.

116. Current Status of the Diagnosis and Management of Osteoporosis / A. Aibar-Almazán, A. Voltes-Martínez, Y. Castellote-Caballero [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23. – P. 9465.

117. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: A position statement of the European Calcified Tissue Society / P. Lips, K.D. Cashman, C. Lamberg-Allardt [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2019. – Vol. 180. – P. P23-P54.
118. Dalago, H.R. Risk indicators for peri-implantitis. A cross-sectional study with 916 implants / H.R. Dalago, G. Schuldt Filho // *Clinical oral implants research.* – 2017. – Vol. 28(2). – P. 144-150.
119. Dalle Carbonare, L. Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): are antiresorptive drugs the main culprits or only accomplices? The triggering role of vitamin D deficiency / L. Dalle Carbonare, M. Mottes, M.T. Valenti // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13(2). – P. 561.
120. Demircan, S. Changes in serological bone turnover markers in bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws: A case control study / S. Demircan, S.C. Isler // *Nigerian Journal of Clinical Practice.* – 2020. – Vol. 23(2). – P. 154-158.
121. Derks, J. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology / J. Derks, C. Tomasi // *Journal of clinical periodontology.* – 2015. – Vol. 42. – P. S158-S171.
122. Determinan diagnostik klinis defisiensi vitamin D pada wanita berusia lebih dari 50 tahun / V. Vera, S. Setiati, A. Roosheroe [et al.] // *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia.* – 2015. – Vol. 2(1). – P. 38-48.
123. Development and validation of an LC–MS/MS based method for quantification of 25 hydroxyvitamin D₂ and 25 hydroxyvitamin D₃ in human serum and plasma / S. Zhang, W. Jian, S. Sullivan [et al.] // *Journal of Chromatography.* – 2014. – Vol. 961. – P. 62-70.
124. Differential diagnosis of vitamin D–related hypercalcemia using serum vitamin D metabolite profiling / M. Kaufmann, K. Schlingmann, L. Berezin [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research.* – 2020. – Vol. 36(7). – P. 1340-1350.
125. Differential effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ on oral squamous cell carcinomas in vitro / J. Osafi, A. Hejazi, D. Stutz [et al.] // *Journal of Dietary Supplements.* – 2014. – Vol. 11(2). – P. 145-154.

126. Do dietary supplements and nutraceuticals have effects on dental implant osseointegration? A scoping review / L. Nastri, A. Moretti, S. Migliaccio [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12(1). – P. 268.
127. Does the serum level of vitamin D affect marginal bone loss around dental implants? / R. Tabrizi, H. Mohajerani, S. Jafari [et al.] // *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2022. – Vol. 51(6). – P. 832-836.
128. Does vitamin D have an effect on osseointegration of dental implants? A systematic review / J. Werny, K. Sagheb, L. Diaz [et al.] // *International journal of implant dentistry*. – 2022. – Vol. 8(1). – P. 16.
129. Does vitamin D play a role in autoimmune endocrine disorders? A proof of concept / B. Altieri, G. Muscogiuri, L. Barrea [et al.] // *Rev Endocr Metab Disord*. – 2017. – Vol. 18(3). – P. 335–346.
130. DXA parameters, Trabecular Bone Score (TBS) and Bone Mineral Density (BMD), in fracture risk prediction in endocrine-mediated secondary osteoporosis / E. Shevroja, F. Cafarelli, G. Guglielmi [et al.] // *Endocrine*. – 2021. – Vol. 74. – P. 20-28.
131. Early and late implant failure of submerged versus non-submerged implant healing: A systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis / G. Troiano, L. Lo Russo, L. Canullo [et al.] // *Journal of clinical periodontology*. – 2018. – Vol. 45(5). – P. 613-623.
132. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study / M. Entrenas Castillo, L.M. Entrenas Costa, J.M. Vaquero Barrios [et al.] // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. – 2020. – Vol. 203. – P. 105751.
133. Effect of Chemotherapy on Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DXA) Body Composition Precision Error in Head and Neck Cancer Patients / H.C. Chang, Y.C. Lin, S.H. Ng [et al.] // *J Clin Densitom*. – 2019. – Vol. 22(3). – P. 437-443.
134. Effect of High-Dose Vitamin D Supplementation on Volumetric Bone Density and Bone Strength: A Randomized Clinical Trial / L.A. Burt, E.O. Billington, M.S. Rose [et al.] // *JAMA*. – 2019. – Vol. 322(8). – P. 736–745.

135. Effect of monthly high-dose vitamin D on bone density in community-dwelling older adults substudy of a randomized controlled trial / I. Reid, A. Horne, B. Mihov [et al.] // *Journal of internal medicine*. – 2017. – Vol. 282(5). – P. 452-460.
136. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the vitamin D assessment study: a randomized clinical trial / R. Scragg, A. Stewart, D. Waayer [et al.] // *JAMA cardiology*. – 2017. – Vol. 2(6). – P. 608-616.
137. Effect of short-term vitamin D supplementation after nonsurgical periodontal treatment: A randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial / W. Gao, H. Tang, D. Wang [et al.] // *Journal of periodontal research*. – 2020. – Vol. 55(3). – P. 354-362.
138. Effect of single nucleotide polymorphisms in the vitamin D metabolic pathway on susceptibility to non-small-cell lung cancer / L. Pineda Lancheros, S. Rojo Tolosa, J. Gálvez Navas [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14(21). – P. 4668.
139. Effect of vitamin D fortified foods on bone markers and muscle strength in women of Pakistani and Danish origin living in Denmark: a randomised controlled trial / I.M. Grønberg, I. Tetens, E.W. Andersen [et al.] // *Nutrition journal*. – 2019. – Vol. 18. – P. 1-12.
140. Effect of vitamin D on bone regeneration: A review / G. Muresan, M. Hedesiu, O. Lucaciu [et al.] // *Medicina*. – 2022. – Vol. 58(10). – P. 1337.
141. Effect of vitamin D supplementation on clinical and radiographic evaluation of oral rehabilitation with osseointegrated implants / A. Piccolotto, G. Toyama, M. Busato [et al.] // *Journal of Health Sciences*. – 2019. – Vol. 21(5). – P. 518-522.
142. Effect of vitamin D3 and omega-3 fatty acid supplementation on risk of frailty: an ancillary study of a randomized clinical trial / A. Orkaby, R. Dushkes, R. Ward [et al.] // *JAMA network open*. – 2022. – Vol. 5(9). – P. e2231206-e2231206.
143. Effectiveness of photodynamic therapy as antiseptic measure for oral cavity and pharynx: a systematic review / D. Sologova, M. Petukhova, E. Diachkova [et al.] // *Dentistry Journal*. – 2023. – Vol. 11(8). – P. 192

144. Effects of vitamin D supplementation as an adjuvant therapy in coronary artery disease patients / Z. Wu, T. Wang, S. Zhu [et al.] // *Scandinavian Cardiovascular Journal*. – 2016. – Vol. 50(1). – P. 9-16.
145. Effects of vitamin D supplementation on prevention of type 2 diabetes in patients with prediabetes: a systematic review and meta-analysis / Y. Zhang, H. Tan, J. Tang [et al.] // *Diabetes care*. – 2020. – Vol. 43(7). – P. 1650-1658.
146. Efficacy Evaluation of Combination Therapy in Patients with Generalized Periodontitis According to the Index Estimation of Periodontal Status: Experimental Randomized Single-Arm Study / A. Romanenko, S. Sirak, Z. Shamanova [et al.] // *Kuban Scientific Medical Bulletin*. – 2023. – Vol. 30(4). – P. 18-27.
147. Efficacy of vitamin D3 supplementation on osseointegration of implants / F. Javed, H. Malmstrom, S. Kellesarian [et al.] // *Implant dentistry*. – 2016. – Vol. 25(2). – P. 281-287.
148. Efficiency and microbiological substantiation of the use of Er: YAG and Nd: YAG lasers in patients with inflammatory diseases of the peri-implant and periodontal tissues / R. Garipov, A. Davtyan, E. Diachkova [et al.] // *Biointerface Res Appl Chem*. – 2021. – Vol. 11(3). – P. 10141-10147.
149. Electrophoretically co-deposited collagen–lactoferrin membranes with enhanced pro-regenerative properties for oral soft tissue regeneration / A. Antoshin, M. Gostev, E. Diachkova [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24(24). – P. 17330.
150. Elimination of vitamin D receptor in vascular endothelial cells alters vascular function / W. Ni, S. Watts, M. Ng [et al.] // *Hypertension*. – 2014. – Vol. 64(6). – P. 1290-1298.
151. Epidemiology and risk factors of peri-implantitis: A systematic review / H. Dreyer, J. Grischke, C. Tiede [et al.] // *Journal of periodontal research*. – 2018. – Vol. 53(5). – P. 657-681.
152. Evaluation and comparison of serum vitamin D and calcium levels in periodontally healthy, chronic gingivitis and chronic periodontitis in patients with and without diabetes

mellitus – a cross-sectional study / A.A. Agrawal, A.P. Kolte, R.A. Kolte [et al.] // *Acta Odontol. Scand.* – 2019. – Vol. 77(8). – P. 592–599.

153. Evaluation of expression of VDR-associated lncRNAs in COVID-19 patients / M. Taheri, L.M. Rad, B.M. Hussen [et al.] // *BMC infectious diseases.* – 2021. – Vol. 21(1). – P. 588.

154. Evaluation of FGF-23 and 25(OH)D₃ levels in peri-implant sulcus fluid in peri-implant health and diseases / S. Acipinar, M. Karsiyaka Hendek, E. Olgun [et al.] // *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* – 2019. – Vol. 21(5). – P. 1106-1112.

155. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology & metabolism.* – 2011. – Vol. 96(7). – P. 1911-1930.

156. Evans, R.M. Shining light on the COVID-19 pandemic: a vitamin D receptor checkpoint in defense of unregulated wound healing / R.M. Evans, S.M. Lippman // *Cell Metabolism.* – 2020. – Vol. 32(5). – P. 704-709.

157. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths / W.B. Grant, H. Lahore, S.L. McDonnell [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12(4). – P. 988.

158. 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 / A. Anand, S. Singh, A. A. Sonkar [et al.] // *Contemporary Oncology.* – 2017. – Vol. 21(2). – P. 145.

159. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY / E.J. Williamson, A.J. Walker, K. Bhaskaran [et al.] // *Nature.* – 2020. – Vol. 584(7821). – P. 430-436.

160. Gehrke, P. Influence of scaling procedures on the integrity of titanium nitride coated CAD/CAM abutments / P. Gehrke // *The Journal of advanced prosthodontics.* – 2018. – Vol. 10(3). – P. 197-204.

161. Geminiani, A. Temperature increase during CO₂ and Er: YAG irradiation on implant surfaces / A. Geminiani, J.G. Caton, G.E. Romanos // *Implant dentistry*. – 2011. – Vol. 20(5). – P. 379-382.
162. General genetic and acquired risk factors, and prevalence of peri-implant diseases: Consensus report of working group 1 / J. Meyle, P. Casado, I. Fourmouis [et al.] // *International Dental Journal*. – 2019. – Vol. 69. – P. 3-6.
163. Genomic analysis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ action in mouse intestine reveals compartment and segment-specific gene regulatory effects / R. Aita, D. Aldea, S. Hassan [et al.] // *J Biol Chem*. – 2022. – Vol. 298(8). – P. 102213.
164. George, E.L. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a mechanobiology perspective / E.L. George, Y.L. Lin, M.M. Saunders // *Bone Reports*. – 2018. – Vol. 8. – P. 104-109.
165. Girgis, C.M. Vitamin D, muscle and bone: Integrating effects in development, aging and injury / C.M. Girgis, P.A. Baldock, M. Downes // *Molecular and cellular endocrinology*. – 2015. – Vol. 410. – P. 3-10.
166. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / N. Kassebaum, A. Bertozzi-Villa, M. Coggeshall [et al.] // *The Lancet*. – 2014. – Vol. 384(9947). – P. 980-1004.
167. Gonçalves, F. Effectiveness of 980-nm diode and 1064-nm extra-long-pulse neodymium-doped yttrium aluminum garnet lasers in implant disinfection / F. Gonçalves // *Photomedicine and laser surgery*. – 2010. – Vol. 28(2). – P. 273-280.
168. Greenblatt, M.B. Bone turnover markers in the diagnosis and monitoring of metabolic bone disease / M.B. Greenblatt, J.N. Tsai, M.N. Wein // *Clinical Chemistry*. – 2017. – Vol. 63(2). – P. 464-474.
169. Grygiel-Gorniak, B. Vitamin D – a new look in medicine and rheumatology / B. Grygiel-Gorniak, M. Puszczewicz // *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej (Online)*. – 2014. – Vol. 68. – P. 359-368.

170. Harahap, I.A. Interrelationship between vitamin D and calcium in obesity and its comorbid conditions / I.A. Harahap, J.F. Landrier, J. Suliburska [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14(15). – P. 3187.
171. Heitz-Mayfield, L.J. Implant Disease Risk Assessment IDRA—a tool for preventing peri-implant Disease / L.J. Heitz-Mayfield, F. Heitz, N.P. Lang // *Clinical oral implants research*. – 2020. – Vol. 31(4). – P. 397-403.
172. Herrmann, M. Assessment of vitamin D status—a changing landscape / M. Herrmann // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. – 2017. – Vol. 55(1). – P. 3-26.
173. High prevalence of vitamin D deficiency among the South Asian adults: a systematic review and meta-analysis / M.H. Siddiquee, B. Bhattacharjee, U.R. Siddiqi [et al.] // *BMC public health*. – 2021. – Vol. 21(1). – P. 1823.
174. Holick, M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention / M.F. Holick // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2017. – Vol. 18. – P. 153-165.
175. Hsieh, J. Computed tomography recent history and future perspectives / J. Hsieh, T. Flohr // *Journal of Medical Imaging*. – 2021. – Vol. 8(5). – P. 052109-052109.
176. Hypercalcemia due to CYP24A1 mutations: A systematic descriptive review / D. Cappellani, A. Brancatella, R. Morganti [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2021. – Vol. 186. – P. 137–149.
177. Immediate implant positioning using tooth-derived bone substitute material for alveolar ridge preservation: preliminary results at 6 months / S. Taschieri, B. Morandi, A. Alberti [et al.] // *Clinical and Experimental Dental Research*. – 2023. – Vol. 9(1). – P. 17-24.
178. Immunology of COVID-19: current state of the science / N. Vabret, G.J. Britton, C. Gruber [et al.] // *Immunity*. – 2020. – Vol. 52(6). – P. 910-941.
179. Impact of micronutrients supplementation on bone repair around implants: microCT and counter-torque analysis in rats / S. Pimentel, R. Casarin, F. Ribeiro [et al.] // *Journal of Applied Oral Science*. – 2016. – Vol. 24. – P. 45-51.

180. Impact of Treatment on Host Responses in Young Individuals with Periodontitis / L.S. Branco-de-Almeida, I.M. Velsko, I.C.V. de Oliveira [et al.] // *Journal of Dental Research*. – 2023. – Vol. 102(5). – P. 473–488.
181. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: dysregulation of the immune response across the age spectrum / J.E. Weatherhead, E. Clark, T.P. Vogel [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2020. – Vol. 130(12). – P. 6194-6197.
182. Influence of a Patient's Somatic Pathology on Skin Manifestations Encountered by a Cosmetologist / A. Korenevskaja, E. Morozova, L. Kayumova [et al.] // *La Clinica Terapeutica*. – 2023. – Vol. 174(5). – P. e046321.
183. Influence of osteoporosis and mechanical loading on bone around osseointegrated dental implants: A rodent study / X. Chen, Y. Moriyama, Y. Takemura [et al.] // *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*. – 2021. – Vol. 123. – P. 104771.
184. Influence of Serum Vitamin D Levels on Survival Rate and Marginal Bone Loss in Dental Implants: A Systematic Review / S. Bazal-Bonelli, L. Sánchez-Labrador, J. Cortés-Bretón Brinkmann [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2022. – Vol. 19(16). – P. 10120.
185. Influence of vitamin D in bone healing / R.P. Freitas, F.P. Nunes, L. M. dos Santos [et al.] // *Journal of Oral Diagnosis*. – 2017. – Vol. 2(1). – P. 1-8.
186. Initial periodontal therapy reduced systemic and local 25-hydroxy vitamin D-3 and interleukin-1 beta in patients with aggressive periodontitis / K. Liu, H. Meng, R. Lu [et al.] // *J Periodontol*. – 2010. – Vol. 81. – P. 260-266.
187. Is implantoplasty efficacious at treating peri-implantitis? A systematic review and meta-analysis / R.P.E. Lima, L.G. Abreu, F.V. Belém [et al.] // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2021. – Vol. 79(11). – P. 2270-2279.
188. Is low serum vitamin D associated with early dental implant failure? A retrospective evaluation on 1625 implants placed in 822 patients / F. Mangano, C. Mortellaro, N. Mangano, C. Mangano // *Mediators of Inflammation*. – 2016. – 2016. – P. 7.

189. Is there a crucial link between vitamin D status and inflammatory response in patients with COVID-19? / F. Saponaro, M. Franzini, C. Okoye [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2022. – Vol. 12. – P. 745713.
190. Is vitamin D deficiency a risk factor for all-cause mortality and rehospitalization in heart failure patients?: A systematic review and meta-analysis / X. Wang, J. Wang, T. Gao [et al.] // *Medicine*. – 2022. – Vol. 101(28). – P. e29507
191. Is vitamin D deficiency a risk factor for osteonecrosis of the jaw in patients with cancer? A matched case–control study / A. Bedogni, G. Bettini, G. Bedogni [et al.] // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. – 2019. – Vol. 47(8). – P. 1203-1208.
192. Is vitamin D deficiency a risk factor for recurrent aphthous stomatitis? A systematic review and meta-analysis / S.A. Al-Maweri, E. Halboub, G. Al-Sufyani [et al.] // *Oral Diseases*. – 2020. – Vol. 26(6). – P. 1116-1123.
193. Jawad Kadham, M. Relationship between Gene Polymorphism of Vitamin D Receptor with Coronary Heart Disease (CHD) in Baghdad Province/Iraq / M. Jawad Kadham, R. Najim Abdullah, A.M. AL-Erjan // 2022 International Symposium on Multidisciplinary Studies and Innovative Technologies (ISMSIT). – IEEE, 2022. – P. 340-344.
194. Jenkinson, C. The vitamin D metabolome: An update on analysis and function / C. Jenkinson // *Cell biochemistry and function*. – 2019. – Vol. 37(6). – P. 408-423.
195. Jepsen, S. New classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions / S. Jepsen // *Endodontic Practice Today*. – 2020. – Vol. 14(1). – P. 19-24
196. Kadirovna, M.S. Modern Ideas About the Pathogenesis of Generalized Periodontitis / M.S. Kadirovna // *Eurasian Medical Research Periodical*. – 2023. – Vol. 19. – P. 42-45.
197. Karring, E.S. Treatment of peri-implantitis by the Vector® system: Pilot study / E.S. Karring // *Clinical oral implants research*. – 2005. – Vol. 16(3). – P. 288-293.
198. Kemmak, A.R. Economic burden of osteoporosis in the world: A systematic review / A.R. Kemmak // *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*. – 2020. – Vol. 34. – P. 154.

199. Kim, J.Y. A Study on the Treatment Period and Bone Turnover Markers According to Application of Teriparatide in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw / J.Y. Kim // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2023. – Vol. 81(9). – P. S99.
200. Kohlmeier, M. Avoidance of vitamin D deficiency to slow the COVID-19 pandemic / M. Kohlmeier // *BMJ Nutrition, Prevention & Health*. – 2020. – Vol. 3(1). – P. 67.
201. Krawiec, M. Rola Witaminy DW Organizmie Ze Szczególnym Uwzględnieniem Jej Znaczenia W Patologiach Jamy Ustnej–Przegląd Piśmiennictwa / M. Krawiec, M. Dominiak // *Dent. Med. Probl.* – 2018. – Vol. 55. – P. 419-424.
202. Kuehn, S. Medication-Related Osteonecrosis: Why the Jawbone? / S. Kuehn, R. Scariot, M. Elsalanty // *Dent J (Basel)*. – 2023. – Vol. 11(5). – P. 109.
203. Kumar, R. Effects of Dietary Vitamin D3 Over-Supplementation on Broiler Chickens' Health; Clinicopathological and Immunohistochemical Characteristics / R. Kumar, H.S. Banga, R.S. Brar // *Journal of Veterinary Physiology and Pathology*. – 2023. – Vol. 2(2). – P. 20-31.
204. Kupisz-Urbańska, M. Vitamin D deficiency in older patients-problems of sarcopenia, drug interactions, management in deficiency / M. Kupisz-Urbańska, P. Płudowski, E. Marcinowska-Suchowierska // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13(4). – P. 1247.
205. Kwiatek, J. Impact of the 25-hydroxycholecalciferol concentration and vitamin D deficiency treatment on changes in the bone level at the implant site during the process of osseointegration: A prospective, randomized, controlled clinical trial / J. Kwiatek, A. Jaroń, G. Trybek // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10(3). – P. 526.
206. Lasserre, J.F. Oral microbes, biofilms and their role in periodontal and peri-implant diseases / J.F. Lasserre, M.C. Brex, S. Toma // *Materials*. – 2018. – Vol. 11(10). – P. 1802.
207. Latic, N. Vitamin D and cardiovascular disease, with emphasis on hypertension, atherosclerosis, and heart failure / N. Latic, R.G. Erben // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – Vol. 21(18). – P. 6483.

208. Lau, C.B. Recurrent aphthous stomatitis: A comprehensive review and recommendations on therapeutic options / C.B. Lau, G.P. Smith // *Dermatologic therapy*. – 2022. – Vol. 35(6). – P. e15500.
209. Lin, G.H. Laser therapy for treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: An American Academy of Periodontology best evidence review / G.H. Lin, F. Suárez López del Amo, H.L. Wang // *Journal of Periodontology*. – 2018. – Vol. 89(7). – P. 766-782.
210. Low levels of vitamin D and coronary artery disease: Is it time for therapy? / M. Verdoia, R. Gioscia, M. Nardin [et al.] // *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*. – 2022. – Vol. 80(4). – P. 409-416.
211. Low Levels of Vitamin D and Silent Myocardial Ischemia in Type 2 Diabetes: Clinical Correlations and Prognostic Significance / R. Rossi, M. Talarico, A. Pascale [et al.] // *Diagnostics*. – 2022. – Vol. 12(11). – P. 2572
212. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: An Israeli population-based study / E. Merzon, D. Tworowski, A. Gorohovski [et al.] // *FEBS J*. – 2020. – Vol. 287. – P. 3693-3702.
213. Low serum vitamin D and early dental implant failure: Is there a connection? A retrospective clinical study on 1740 implants placed in 885 patients / F.G. Mangano, S.G. Oskouei, A. Paz [et al.] // *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*. – 2018. – Vol. 12(3). – P. 174.
214. Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid-globulin antibody in female individuals / X. Wang, J. Zynat, Y. Guo [et al.] // *International journal of endocrinology*. – 2015. – Vol. 2015(1). – P. 285290.
215. Machtei, E.E. From periodontitis to periimplantitis-The quest for the missing link / E.E. Machtei // *Current Oral Health Reports*. – 2020. – Vol. 7. – P. 72-78.
216. Máčová, L. Vitamin D: Current challenges between the laboratory and clinical practice / L. Máčová, M. Bičíková // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13(6). – P. 1758
217. Makris, K. The measurement of vitamin D metabolites: Part I – Metabolism of vitamin D and the measurement of 25-hydroxyvitamin D / K. Makris, C. Sempos, E. Cavalier // *Hormones (Athens)*. – 2020. – Vol. 19. – P. 81-96.

218. Management of peri-implant mucositis and peri-implantitis / E. Figuero, F. Graziani, I. Sanz [et al.] // *Periodontology*. – 2014. – Vol. 66(1). – P. 255-273.
219. Marcucci, G. Rare causes of osteoporosis / G. Marcucci, M.L. Brandi // *Clinical cases in mineral and bone metabolism*. – 2015. – Vol. 12(2). – P. 151.
220. Mayer, Y. A Nonsurgical treatment of peri-implantitis using mechanic, antiseptic and anti-inflammatory treatment: 1 year follow-up / Y. Mayer, O. Ginesin, J. Horwitz // *Clinical and experimental dental research*. – 2020. – Vol. 6(4). – P. 478-485.
221. Mazur, A. Vitamin D as a Nutri-Epigenetic Factor in Autoimmunity – A Review of Current Research and Reports on Vitamin D Deficiency in Autoimmune Diseases / A. Mazur, P. Frączek, J. Tabarkiewicz // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14(20). – P. 4286.
222. Mechanism of alveolar bone destruction in periodontitis – Periodontal bacteria and inflammation / M. Usui, S. Onizuka, T. Sato [et al.] // *Japanese Dental Science Review*. – 2021. – Vol. 57. – P. 201-208.
223. Mechanisms in endocrinology: vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease / G. Muscogiuri, J. Mitri, C. Mathieu [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2014. – Vol. 171(3). – P. R101-R110.
224. Medication-induced osteonecrosis of the jaw: a review of cases from the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) / H.S. Ahdi, T.A. Wichelmann, S. Pandravada [et al.] // *BMC Pharmacol. Toxicol.* – 2023. – Vol. 24(1). – P. 1–11.
225. Medication-related osteonecrosis of the jaw in a patient with multiple myeloma: an unusual case with tumor in the surgical specimen / R. Ogawa, Y. Minami, J. Ono [et al.] // *Oral Radiology*. – 2022. – Vol. 38. – P. 288-291.
226. Meghil, M.M. Influence of vitamin D on periodontal inflammation: A review / M.M. Meghil, C.W. Cutler // *Pathogens*. – 2023. – Vol. 12(9). – P. 1180.
227. Mendelian Randomization Studies Do Not Support a Role for Vitamin D in Coronary Artery Disease / D. Manousaki, L.E. Mokry, S. Ross [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 9. – P. 349-356.
228. Minami, Y. Bone single-photon emission computed tomography-CT peak standardized uptake value for chronic osteomyelitis, osteoradionecrosis and medication-

- related osteonecrosis of the jaw / Y. Minami, I. Ogura // *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. – 2021. – Vol. 65(2). – P. 160-165.
229. Impact of dietary vitamin D on initiation and progression of oral cancer / A. Verma, V. Vincent-Chong, H. DeJong [et al.] // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. – 2020. – Vol. 199. – P. 105603.
230. Muñoz-Garach, A. Vitamin D status, calcium intake and risk of developing type 2 diabetes: an unresolved issue / A. Muñoz-Garach, B. García-Fontana, M. Muñoz-Torres // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11(3). – P. 642.
231. NAFLD and infection, a nuanced relationship / A. Adenote, I. Domic, C. Madrid [et al.] // *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2021. – Vol. 2021(1). – P. 5556354.
232. Nakamoto, T. Osteoporosis screening support system from panoramic radiographs using deep learning by convolutional neural network / T. Nakamoto, A. Taguchi, N. Kakimoto // *Dentomaxillofacial Radiology*. – 2022. – Vol. 51(6). – P. 20220135.
233. Nebel, D. $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D₃ promotes osteogenic activity and downregulates proinflammatory cytokine expression in human periodontal ligament cells / D. Nebel // *Journal of Periodontal Research*. – 2015. – Vol. 50(5). – P. 666-673.
234. Nikolova, M.G. Correlations of serum vitamin D with metabolic parameters in adult outpatients with different degrees of overweight/obesity coming from an urban community / M.G. Nikolova, M.A. Boyanov, A.D. Tsakova // *Acta Endocrinologica (Bucharest)*. – 2018. – Vol. 14(3). – P. 375.
235. Nonsurgical treatment of peri-implantitis: case series / E. Diachkova, S. Corbella, S. Taschieri, S. Tarasenko // *Dentistry Journal*. – 2020. – Vol. 8(3). – P. 78.
236. Ogawa, R. Analysis of medication-related osteonecrosis of the jaw with bone SPECT/CT: relationship between patient characteristics and maximum standardized uptake value / R. Ogawa, I. Ogura // *Dentomaxillofacial Radiology*. – 2021. – Vol. 50(8). – P. 20200516.
237. Olszewska-Czyz, I. Vitamin D₃ serum levels in periodontitis patients: a case – control study / I. Olszewska-Czyz, E. Firkova // *Medicina*. – 2022. – Vol. 58(5). – P. 585.

238. On the unification of bone densitometry and interpretation of its results / L.A. Nizovtsova, S.P. Morozov, A.V. Petryaykin [et al.] // Journal of radiology and nuclear medicine. – 2018. – Vol. 99(3). – P. 158-163.
239. One-year effects of vitamin D and calcium supplementation on chronic periodontitis / M.N. Garcia, C.F. Hildebolt, D.D. Miley [et al.] // Journal of periodontology. – 2011. – Vol. 82(1). – P. 25-32.
240. Osseointegrative elements for promoting osseointegration around immediate implants: A pilot study in the foxhound dog / O. Salomó-Coll, J. Maté-Sánchez de Val, M. Ramírez-Fernandez [et al.] // Clinical Oral Implants Research. – 2016. – Vol. 27(12). – P. e167-e175.
241. Osseointegration of zirconium dental implants three months after insertion in rabbit femur: Histopathological study / B.A. Bumbu, G.A. Bumbu, M.C. Berechet [et al.] // Romanian Journal of Morphology and Embryology = Revue Roumaine de Morphologie et Embryologie. – 2018. – Vol. 59(3). – P. 781–786.
242. Osteoporosis: Mechanism, molecular target and current status on drug development / H. Li, Z. Xiao, L.D. Quarles, W. Li // Curr. Med. Chem. – 2021. – Vol. 28. – P. 1489-1507.
243. Osteoporosis: Molecular Pathology, Diagnostics, and Therapeutics / B. Adejuyigbe, J. Kallini, D. Chiou [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24(19). – P. 14583.
244. Öztekin, A. Vitamin D levels in patients with recurrent aphthous stomatitis / A. Öztekin, C. Öztekin // BMC oral health. – 2018. – Vol. 18. – P. 1-5.
245. Palacios, C. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? / C. Palacios, L. Gonzalez // The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. – 2014. – Vol. 144. – P. 138-145.
246. Patil, D.J. Clinical implications of vitamin D in oral diseases: A Review / D.J. Patil // J. Pharm. Res. Int. – 2021. – Vol. 33(30). – P. 103-110.
247. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and

Conditions / T. Berglundh, G. Armitage, M.G. Araujo [et al.] // *Journal of Periodontology*. – 2018. – Vol. 89. – P. 313-318.

248. Peri-implant diseases may be associated with increased time loading and generalized periodontal bone loss: Preliminary results / M.B. Máximo, A.C. de Mendonca, J.F. Alves [et al.] // *J Oral Implantol*. – 2008. – Vol. 34. – P. 268-273.

249. Peri-implantitis / F. Schwarz, J. Derks, A. Monje [et al.] // *Journal of clinical periodontology*. – 2018. – Vol. 45. – P. S246-S266.

250. Peri-implantitis and late implant failures in postmenopausal women: a cross-sectional study / G. Dvorak, C. Arnhart, S. Heuberer [et al.] // *Journal of clinical periodontology*. – 2011. – Vol. 38(10). – P. 950-955.

251. Peri-implantitis regenerative therapy: A review / L. Mordini, N. Sun, N. Chang [et al.] // *Biology*. – 2021. – Vol. 10(8). – P. 773.

252. Periodontitis and systemic disorder – an overview of relation and novel treatment modalities / P. Jain, N. Hassan, K. Khatoon [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 13(8). – P. 1175.

253. Personalized medicine in oral oncology: Imaging methods and biological markers to support diagnosis of oral squamous cell carcinoma (OSCC): A narrative literature review / D. Menditti, M. Santagata, G. Imola [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2023. – Vol. 13(9). – P. 1397.

254. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity—plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis / J.M. Rhodes, S. Subramanian, E. Laird [et al.] // *Journal of internal medicine*. – 2021. – Vol. 289(1). – P. 97-115.

255. Pike, J.W. Biology and mechanisms of action of the vitamin D hormone / J.W. Pike, S. Christakos // *Endocrinology and Metabolism Clinics*. – 2017. – Vol. 46(4). – P. 815-843.

256. Possible roles of vitamin D in bone grafting / G. Markopoulos, P. Lepetsos, D.N. Perrea [et al.] // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13(4). – P. e14688.

257. Pourshahidi, S. The relationship between serum level of vitamin D3 and osseointegration around the dental implant / S. Pourshahidi, M. Yousefian // *Journal of Oral Implantology*. – 2021. – Vol. 47(1). – P. 88-90.
258. Prescreening for osteoporosis with forearm bone densitometry in health examination population / C. Yue, N. Ding, L. Xu [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2022. – Vol. 23(1). – P. 377.
259. Prevalence and risk indicators for peri-implant diseases: A literature review / M. Wada, T. Mameno, M. Otsuki [et al.] // *Japanese Dental Science Review*. – 2021. – Vol. 57. – P. 78-84.
260. Prognostic biomarkers in oral squamous cell carcinoma: a systematic review / C. Rivera, A. Oliveira, R. Costa [et al.] // *Oral oncology*. – 2017. – Vol. 72. – P. 38-47.
261. Pusparini, P. Defisiensi vitamin D terhadap penyakit (vitamin D deficiency and diseases) / P. Pusparini // *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. – 2014. – Vol. 21(1). – P. 90-95.
262. Quantitative SPECT/CT imaging for medication-related osteonecrosis of the jaw: a preliminary study using volume-based parameters, comparison with chronic osteomyelitis / I. Ogura, E. Kobayashi, K. Nakahara [et al.] // *Annals of nuclear medicine*. – 2019. – Vol. 33. – P. 776-782.
263. Rastogi, A. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study) / A. Rastogi // *Postgraduate medical journal*. – 2022. – Vol. 98(1156). – P. 87-90.
264. Recent advances in the aetiology of recurrent aphthous stomatitis (RAS) / Z. Wang, H. Cao, J. Xiong [et al.] // *Postgraduate Medical Journal*. – 2022. – Vol. 98(1155). – P. 57-66.
265. Richardson, T.G. Adiposity may confound the association between vitamin D and disease risk—a lifecourse Mendelian randomization study / T.G. Richardson, G.M. Power, G.D. Smith // *Elife*. – 2022. – Vol. 11. – P. e79798.
266. Rideout, C.A. Self-reported lifetime physical activity and areal bone mineral density in healthy postmenopausal women: the importance of teenage activity / C.A.

- Rideout, H.A. McKay, S.I. Barr // *Calcified tissue international*. – 2006. – Vol. 79. – P. 214-222.
267. Risk factors generally neglected in oral surgery and implantology: the high LDL-cholesterol and the insufficient level of vitamin D / K, Waskiewicz, O, Oth, N. Kochan [et al.] // *Revue medicale de Bruxelles*. – 2018. – Vol. 39(2). – P. 70-77.
268. Role of vitamin D and vitamin D receptor (VDR) in oral cancer / N. Fathi, E. Ahmadian, S. Shahi [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2019. – Vol. 109. – P. 391-401.
269. Role of vitamin D deficiency in the pathogenesis of cardiovascular and cerebrovascular diseases / E. Pál, Z. Ungvári, Z. Benyó [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15(2). – P. 334.
270. Romanos, G.E. Photothermal effects of defocused initiated versus noninitiated diode implant irradiation / G.E. Romanos // *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*. – 2019. – Vol. 37(6). – P. 356-361.
271. Rosen, C.J. Nutrient regulation of bone marrow adipose tissue: skeletal implications of weight loss / C.J. Rosen, M.C. Horowitz // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2023. – Vol. 19(11). – P. 626-638.
272. Rostand, S.G. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences / S.G. Rostand // *Hypertension*. – 1997. – Vol. 30(2). – P. 150-156.
273. Schemes for drug-induced treatment of osteonecrosis of jaws with particular emphasis on the influence of vitamin D on therapeutic effects / F. Michalak, S. Hnitecka, M. Dominiak [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 13. – P. 354.
274. Schumacher, L.D. Trends and between-physician variation in laboratory testing: A retrospective longitudinal study in general practice / L.D. Schumacher, L. Jäger, R. Meier // *Journal of clinical medicine*. – 2020. – Vol. 9(6). – P. 1787.
275. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement / A.H. Krist, K.W. Davidson, C.M. Mangione [et al.] // *JAMA*. – 2021. – Vol. 325(14). – P. 1436-1442.
276. Seasonal variations in serum 25-hydroxy vitamin D levels in a Swedish cohort / E. Klingberg, G. Oleröd, J. Konar [et al.] // *Endocrine*. – 2015. – Vol. 49. – P. 800-808.

277. Sekar, D. Implications of long non-coding RNAs (lncRNAs) in the treatment of oral squamous cell carcinoma (OSCC) / D. Sekar // *Oral oncology*. – 2022. – Vol. 127. – P. 105812.
278. Serum 25 (OH) D level on hospital admission associated with COVID-19 stage and mortality / D. De Smet, K. De Smet, P. Herroelen [et al.] // *American Journal of Clinical Pathology*. – 2021. – Vol. 155(3). – P. 381-388.
279. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with periodontal disease / M. Laky, K. Bertl, H. Haririan [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2016. – Vol. 21(5). – P. 1553-1558.
280. Serum levels of 25-hydroxy-vitamin D in patients with oral squamous cell carcinoma: Making a case for chemoprevention / S. Udeabor, A.M. Albejadi, W. Al-Shehri [et al.] // *Clinical and experimental dental research*. – 2020. – Vol. 6(4). – P. 428-432.
281. Serum levels of vitamin D in patients with recurrent aphthous stomatitis / M. Zakeri, H. Parsian, A. Bijani [et al.] // *Dental and Medical Problems*. – 2021. – Vol. 58(1). – P. 27-30.
282. Serum vitamin D levels of patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC) and expression of vitamin D receptor in oral precancerous lesions and OSCC / M. Grimm, M. Cetindis, T. Biegner [et al.] // *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*. – 2015. – Vol. 20(2). – P. e188.
283. Shahram, G. Vitamin D als schlüsselement für immunabwehr und regeneration / G. Shahram, U.V. Karl, S. Al-Maawi // *Implantol J*. – 2020. – Vol. 9. – P. 16-22.
284. Significant association between skeletal bone mineral density and moderate to severe periodontitis in fair oral hygiene individuals / S. Mongkornkarn, R. Suthasinekul, C. Sritara [et al.] // *Journal of investigative and clinical dentistry*. – 2019. – Vol. 10(4). – P. e12441.
285. Simultaneous determination of 24, 25-and 25, 26-dihydroxyvitamin D₃ in serum samples with liquid-chromatography mass spectrometry – a useful tool for the assessment of vitamin D metabolism / S. Zelzer, A. Meinitzer, D. Enko [et al.] // *Journal of Chromatography B*. – 2020. – Vol. 1158. – P. 122394.

286. Simultaneous measurement of 13 circulating vitamin D3 and D2 mono and dihydroxy metabolites using liquid chromatography mass spectrometry / C. Jenkinson, R. Desai, A. Slominski [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. – 2021. – Vol. 59(10). – P. 1642-1652.
287. Simultaneous measurement of 25(OH)-vitamin D and 24,25(OH)₂-vitamin D to define cut-offs for CYP24A1 mutation and vitamin D deficiency in a population of 1200 young subjects / E. Cavalier, L. Huyghebaert, O. Rousselle [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2020. – Vol. 58(2). – P. 197-201.
288. Siregar, F.D. The role of vitamin D on the wound healing process: a case series / F.D. Siregar, W. Hidayat // *International Medical Case Reports Journal*. – 2023. – Vol. 16. – P. 227-232.
289. Sözen, T. An overview and management of osteoporosis / T. Sözen, L. Özışık, N.Ç. Başaran // *European journal of rheumatology*. – 2017. – Vol. 4(1). – P. 46.
290. Supplementation with vitamin D and omega-3 fatty acids and incidence of heart failure hospitalization: VITAL-Heart Failure / L. Djoussé, N.R. Cook, E. Kim [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141(9). – P. 784-786.
291. Surgical therapy of single peri-implantitis intrabony defects, by means of deproteinized bovine bone mineral with 10% collagen / M. Rocuzzo, L. Gaudio, M. Lungo [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2016. – Vol. 43(3). – P. 311-318.
292. Surgical treatment with dental implants in a patient with secondary loss of teeth and osteoporosis caused by an imbalance of vitamin D / E. Diachkova, E.V. Abramova, N.A. Blagushina, S. Tarasenko // *BMJ Case Reports*. – 2020. – Vol. 13(11). – P. e235585.
293. Systematic review of medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in patients undergoing only antiangiogenic drug therapy: surgery or conservative therapy? / R. Sacco, J. Woolley, G. Patel [et al.] // *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2022. – Vol. 60(2). – P. e216-e230
294. Systemic drugs that influence titanium implant osseointegration / D. Apostu, O. Lucaciu, G.D.O. Lucaciu [et al.] // *Drug Metabolism Reviews*. – 2017. – Vol. 49(1). – P. 92–104.

295. Systemic vitamin D supplementation and local bone formation after maxillary sinus augmentation—a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical investigation / U. Schulze-Späte, T. Dietrich, C. Wu [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. – 2016. – Vol. 27(6). – P. 701-706.
296. Szymczak-Pajor, I. Analysis of association between vitamin D deficiency and insulin resistance / I. Szymczak-Pajor, A. Śliwińska // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11(4). – P. 794.
297. Tc-99m hydroxymethylene diphosphonate scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging of osteonecrosis in the mandible: osteoradionecrosis versus medication-related osteonecrosis of the jaw / I. Ogura, Y. Sasaki, M. Sue [et al.] // *Imaging science in dentistry*. – 2019. – Vol. 49(1). – P. 53-58.
298. Tc-99m hydroxymethylene diphosphonate SPECT/CT for the evaluation of osteonecrosis of the jaw: preliminary study on diagnostic ability of maximum standardised uptake value / I. Ogura, Y. Sasaki, M. Sue [et al.] // *Clinical radiology*. – 2020. – Vol. 75(1). – P. 46-50.
299. Ten years follow-up retrospective study on implant survival rates and prevalence of peri-implantitis in implant-supported full-arch rehabilitations / L. Francetti, N. Cavalli, S. Taschieri [et al.] // *Clinical oral implants research*. – 2019. – Vol. 30(3). – P. 252-260.
300. Tezuka, Y. Maximum standardized uptake value of normal structures in the head and neck with bone SPECT/CT / Y. Tezuka, I. Ogura // *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. – 2022. – Vol. 66(7). – P. 936-939.
301. The biological activities of vitamin D and its receptor in relation to calcium and bone homeostasis, cancer, immune and cardiovascular systems, skin biology, and oral health / R. Khammissa, J. Fourie, M. Motswaledi [et al.] // *BioMed research international*. – 2018. – Vol. 2018(1). – P. 9276380.
302. The Burden of Resistant Hypertension Across the World / L.C.C. Brant, L.G. Passaglia, M.M. Pinto-Filho [et al.] // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2022. – Vol. 24(3). – P. 55–66.
303. The development of molecular biology of osteoporosis / Y. Gao, S. Patil, J. Jia [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Vol. 22(15). – P. 8182.

304. The effect of vitamin D3 on the osteointegration of dental implants / G. Trybek, M. Aniko-Wlodarczyk, J. Kwiatek [et al.] // *Baltic Journal of Health and Physical Activity*. – 2018. – Vol. 10(4). – P. 25-33.
305. The Effects of Systemic Diseases and Medications on Implant Osseointegration: A Systematic Review / T. Aghaloo, J. Pi-Anfruns, A. Moshaverinia [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*. – 2019. – Vol. 34. – P. s35–s49.
306. The effects of vitamin D supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / R. Razzaghi, H. Pourbagheri, M. Momen-Heravi [et al.] // *Journal of Diabetes and its Complications*. – 2017. – Vol. 31(4). – P. 766-772.
307. The efficacy of herbal medicine in the treatment of recurrent aphthous stomatitis: A systematic review of randomized clinical trials / M. Shavakhi, A. Sahebkar, F. Shirban [et al.] // *Phytotherapy Research*. – 2022. – Vol. 36(2). – P. 672-685.
308. The elevation of fibroblast growth factor 21 is associated with generalized periodontitis in patients with treated metabolic syndrome / T. Sawangpanyangkura, P. Bandhaya, P. Montreekachon [et al.] // *BMC Oral Health*. – 2022. – Vol. 22(1). – P. 570.
309. The global burden of osteoporosis, low bone mass, and its related fracture in 204 countries and territories, 1990-2019 / Y. Shen, X. Huang, J. Wu [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 882241.
310. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis / N. Salari, H. Ghasemi, L. Mohammadi [et al.] // *Journal of orthopaedic surgery and research*. – 2021. – Vol. 16(1). – P. 609.
311. The half-life of 25 (OH) D after UVB exposure depends on gender and vitamin D receptor polymorphism but mainly on the start level / P. Datta, P.A. Philipsen, P. Olsen [et al.] // *Photochemical & Photobiological Sciences*. – 2017. – Vol. 16. – P. 985-995.
312. The impact of vitamin D status on periodontal surgery outcomes / J.D. Bashutski, R.M. Eber, J.S. Kinney [et al.] // *Journal of Dental Research*. – 2011. – Vol. 90(8). – P. 1007-1012.

313. The influence of vitamin D supplementation on local and systemic inflammatory markers in periodontitis patients: A pilot study / M.M. Meghil, L. Hutchens, A. Raed [et al.] // *Oral Diseases*. – 2019. – Vol. 25(5). – P. 1403-1413.
314. The peculiar role of vitamin D in the pathophysiology of cardiovascular and neurodegenerative diseases / M. Janjusevic, G. Gagno, A. Fluca [et al.] // *Life Sciences*. – 2022. – Vol. 289. – P. 120193.
315. The possible role of vitamin D deficiency in early implant failure / L.K. Hakim, T. Ghasemi, S. Bashar [et al.] // *BioMed Research International*. – 2021. – Vol. 2021(1). – P. 6639523.
316. The potential role of COVID-19 in progression, chemo-resistance, and tumor recurrence of oral squamous cell carcinoma (OSCC) / A. Norouzi, M. Liaghat, M. Bakhtiyari [et al.] // *Oral Oncology*. – 2023. – Vol. 12(33). – P. 106483.
317. The relationship between vitamin D and periodontal pathology / E. Jagelavičienė, I. Vaitkevičienė, D. Šilingaitė [et al.] // *Medicina*. – 2018. – Vol. 54(3). – P. 45.
318. The Role of D3 as an Independent Predicting Marker for One-Year Mortality in Patients with Acute Heart Failure / K. Thiele, A. Cornelissen, R. Florescu [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11(10). – P. 2733
319. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention / M. Tay, C. Poh, L. Rénia [et al.] // *Nature Reviews Immunology*. – 2020. – Vol. 20(6). – P. 363-374.
320. Topical applications of vitamin D on implant surface for bone-to-implant contact enhance: a pilot study in dogs part II / O. Salomó-Coll, J. Maté-Sánchez de Val, M. Ramírez-Fernandez [et al.] // *Clinical oral implants research*. – 2016. – Vol. 27(7). – P. 896-903.
321. Toshima, H. Assessment of inflammatory jaw pathologies using bone SPECT/CT maximum standardized uptake value / H. Toshima, I. Ogura // *Dentomaxillofacial Radiology*. – 2020. – Vol. 49(8). – P. 20200043.
322. Trends in the incidence of testing for vitamin D deficiency in primary care in the UK: a retrospective analysis of The Health Improvement Network (THIN), 2005–2015 / F.L. Crowe, K. Jolly, C. MacArthur [et al.] // *BMJ open*. – 2019. – Vol. 9(6). – P. e028355.

323. Trindade, R. Current concepts for the biological basis of dental implants: foreign body equilibrium and osseointegration dynamics / R. Trindade, T. Albrektsson, A. Wennerberg // *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*. – 2015. – Vol. 27(2). – P. 175-183.
324. Tuckey, R.C. The serum vitamin D metabolome: What we know and what is still to discover / R.C. Tuckey, C.Y.S. Cheng, A.T. Slominski // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. – 2019. – Vol. 186. – P. 4-21.
325. Turgut, C.T. D vitamini ve diş sağlığındaki önemi, Türkiye Klinikleri / C.T. Turgut, A. Palancioğlu, M. Yaltirik // *Dishekimligi Bilimleri Dergisi*. – 2018. – Vol. 24(3). – P. 239-247.
326. Two Neglected Biologic Risk Factors in Bone Grafting and Implantology: High Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Low Serum Vitamin D / J. Choukroun, G. Khoury, F. Khoury [et al.] // *Journal of Oral Implantology*. – 2014. – Vol. 40(1). – P. 110–114.
327. Two to six-year disease resolution and marginal bone stability rates of a modified resective-implantoplasty therapy in 32 peri-implantitis cases / M.A. Bianchini, M.E. Galarraga-Vinueza, K. Apaza-Bedoya [et al.] // *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* – 2019. – Vol. 21. – P. 758–765.
328. Unveiling the molecular Culprit of arterial stiffness in vitamin D deficiency and obesity: Potential for novel therapeutic targets / A.B. Elmoselhi, A. Bouzid, M.S. Allah [et al.] // *Heliyon*. – 2023. – Vol. 9(11). – P. e1245.
329. Valderrama, P. Detoxification of implant surfaces affected by peri-implant disease: an overview of surgical methods / P. Valderrama, T.G. Wilson Jr // *International Journal of Dentistry*. – 2013. – Vol. 2013(1). – P. 740680.
330. Valente, N.A. Effects of two diode lasers with and without photosensitization on contaminated implant surfaces: an ex vivo study / N.A. Valente // *Photomedicine and Laser Surgery*. – 2017. – Vol. 35(7). – P. 347-356.
331. Value of vitamin D assessment in patients with head and neck squamous cell cancer before treatment / B.E. Mostafa, H.M. Abdelmageed, M.M. El-Begermy [et al.] // *The Egyptian Journal of Otolaryngology*. – 2016. – Vol. 32. – P. 279-286.

332. Variants in interferon gamma inducible protein 16 (IFI16) and absent in melanoma 2 (AIM2) genes that modulate inflammatory response are associated with periodontitis / M.O. Barrientos, Á.A. Cruz, H.M. Teixeira [et al.] // *Arch. Oral Biol.* – 2023. – Vol. 147. – P. 105640.
333. Vitamin D (25-OHD) deficiency may increase the prevalence of medication-related osteonecrosis of the jaw / N. Heim, F.B. Warwas, C.T. Wilms [et al.] // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* – 2017. – Vol. 45(12). – P. 2068-2074.
334. Vitamin D / Ed. by O. Ozdemir. – InTechOpen, 2021. – 184 p.
335. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system / J. Xu, J. Yang, J. Chen [et al.] // *Molecular medicine reports.* – 2017. – Vol. 16(5). – P. 7432-7438.
336. Vitamin D and cardiovascular disease risk, A literature overview / F. Cortese, M.F. Costantino, G. Luzi [et al.] // *Molecular Biology Reports.* – 2022. – Vol. 49(9). – P. 8925-8942.
337. Vitamin D and its relevance in the etiopathogenesis of oral cavity diseases / Z. Ślebioda, E. Szponar, B. Dorocka-Bobkowska [et al.] // *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis.* – 2016. – Vol. 64. – P. 385-397.
338. Vitamin D and its role in oral diseases development. Scoping review / E. Diachkova, D. Trifonova, E. Morozova [et al.] // *Dentistry Journal.* – 2021. – Vol. 9(11). – P. 129.
339. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial / J. Hahn, N.R. Cook, E.K. Alexander [et al.] // *Bmj.* – 2022. – Vol. 376. – P. e066452.
340. Vitamin D and periodontitis: A systematic review and meta-analysis / V. Machado, S. Lobo, L. Proença [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12. – P. 2177.
341. Vitamin D assessment in primary care: changing patterns of testing / S. Zhao, K. Gardner, W. Taylor [et al.] // *London journal of primary care.* – 2015. – Vol. 7(2). – P. 15-22.
342. Vitamin D attenuates human gingival fibroblast inflammatory cytokine production following advanced glycation end product interaction with receptors for AGE / M.

Elenkova, D.A. Tipton, A. Karydis [et al.] // *Journal of periodontal research*. – 2019. – Vol. 54(2). – P. 154-163.

343. Vitamin D deficiency accelerates coronary artery disease progression in swine / S. Chen, V.J. Swier, C.S. Boosani [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2016. – Vol. 36(8). – P. 1651-1659.

344. Vitamin D deficiency and oral health: a comprehensive review / J. Botelho, V. Machado, L. Proença [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12. – P. 1-16.

345. Vitamin D deficiency and outcome of COVID-19 patients / A. Radujkovic, T. Hippchen, S. Tiwari-Heckler [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12(9). – P. 2757.

346. Vitamin D deficiency and risk of recurrent aphthous stomatitis: updated meta-analysis with trial sequential analysis / S.A. Al-Maweri, G. Al-Qadhi, E. Halboub [et al.] // *Frontiers in Nutrition*. – 2023. – Vol. 10. – P. 113219.

347. Vitamin D deficiency as it relates to oral immunity and chronic periodontitis / R. Khammissa, R. Ballyram, Y. Jadwat [et al.] // *International journal of dentistry*. – 2018. – Vol. 2018(1). – P. 7315797.

348. Vitamin D deficiency in early implant failure: two case reports / T. Fretwurst, S. Grunert, J.P. Woelber [et al.] // *International journal of implant dentistry*. – 2016. – Vol. 2. – P. 1-6.

349. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? / K.D. Cashman, K.G. Dowling, Z. Škrabáková [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2016. – Vol. 103(4). – P. 1033-1044.

350. Vitamin D deficiency in patients with aggressive periodontitis / E. Anbarcioglu, T. Kirtiloglu, A. Öztürk [et al.] // *Oral Diseases*. – 2019. – Vol. 25(1). – P. 242-249.

351. Vitamin D deficiency in Russia: The first results of a registered, non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographic regions of the country / V.A. Avdeeva, L.A. Suplotova, E.A. Pigarova [et al.] // *Probl. Endokrinol.* – 2021. – Vol. 67. – P. 84-92.

352. Vitamin D deficiency is an independent predictor of mortality in patients with chronic heart failure / R.M. Cubbon, J.E. Lowry, M. Drozd [et al.] // *European journal of nutrition*. – 2019. – Vol. 58. – P. 2535-2543.

353. Vitamin D implications and effect of supplementation in endocrine disorders: autoimmune thyroid disorders (Hashimoto's disease and Grave's disease), diabetes mellitus and obesity / D. Galușca, M.S. Popoviciu, E.E. Babeș [et al.] // *Medicina*. – 2022. – Vol. 58(2). – P. 194.
354. Vitamin D Is a Regulator of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Arterial Stiffness in Mice / O. Andrukhova, S. Slavic, U. Zeitz [et al.] // *Molecular Endocrinology*. – 2014. – Vol. 28. – P. 53-64.
355. Vitamin D levels and risk for periodontal disease: A systematic review / J.P. Pinto, J. Goergen, F.W. Muniz [et al.] // *Journal of periodontal research*. – 2018. – Vol. 53(3). – P. 298-305.
356. Vitamin D measurement standardization: The way out of the chaos / N. Binkley, B. Dawson-Hughes, R. Durazo-Arvizu [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2017. – Vol. 173. – P. 117-121.
357. Vitamin D oral gel for prevention of radiation-induced oral mucositis: A randomized clinical trial / I.S. Bakr, A.M. Zaki, R.M. El-Moslemany [et al.] // *Oral Diseases*. – 2021. – Vol. 27(5). – P. 1197-1204.
358. Vitamin D protects against atherosclerosis via regulation of cholesterol efflux and macrophage polarization in hypercholesterolemic swine / K. Yin, Y. You, V. Swier [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2015. – Vol. 35(11). – P. 2432-2442.
359. Vitamin D receptor activation regulates microglia polarization and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats and angiotensin II-exposed microglial cells: Role of renin-angiotensin system / C. Cui, P. Xu, G. Li [et al.] // *Redox biology*. – 2019. – Vol. 26. – P. 101295.
360. Vitamin D status in recurrent aphthous stomatitis / E. Krawiecka, Z. Ślebioda, E. Szponar [et al.] // *Postepy Dermatol Alergol.* – 2017. – Vol. 34(6). – P. 612-617.
361. Vitamin D supplementation and prevention of cardiovascular disease and cancer in the Finnish Vitamin D Trial: a randomized controlled trial / J. Virtanen, T. Nurmi, A. Aro [et al.] // *The American journal of clinical nutrition*. – 2022. – Vol. 115(5). – P. 1300-1310.

362. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease / J.E. Manson, N.R. Cook, I.M. Lee [et al.] // *N Engl J Med.* – 2019. – Vol. 380. – P. 33-44.
363. Vitamin D testing: advantages and limits of the current assays / B. Altieri, E. Cavalier, H.P. Bhattoa [et al.] // *Eur J Clin Nutr.* – 2020. – Vol. 74(2). – P. 231-247.
364. Vitamin D Therapy in Individuals With Prehypertension or Hypertension / P. Arora, Y. Song, J. Dusek [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 131. – P. 254-262.
365. Vitamin D toxicity: A clinical perspective / E. Marcinowska-Suchowierska, M. Kupisz-Urbanska, J. Lukaszkiwicz [et al.] // *Front Endocrinol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 550.
366. Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all? / J.P. Bilezikian, A.M. Formenti, R.A. Adler [et al.] // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2021. – Vol. 22. – P. 1201-1218.
367. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects / S. Christakos, P. Dhawan, A. Verstuyf [et al.] // *Physiological reviews.* – 2016. – Vol. 96(1). – P. 365-408.
368. Vitamin D3 repletion improves vascular function, as measured by cardiorenal biomarkers in a high-risk african American cohort / S. Sinha, L. Sun, M. Didero [et al.] // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14(16). – P. 3331.
369. Vitamin D-mediated induction of innate immunity in gingival epithelial cells / L. McMahon, K. Schwartz, O. Yilmaz [et al.] // *Infection and Immunity.* – 2011. – Vol. 79(6). – P. 2250-2256.
370. Wöbke, T.K. Vitamin D in inflammatory diseases / T.K. Wöbke, B.L. Sorg, D. Steinhilber // *Frontiers in physiology.* – 2014. – Vol. 5. – P. 244.
371. Zelzer, S. Measurement of vitamin D metabolites by mass spectrometry, an analytical challenge / S. Zelzer, W. Goessler, M. Herrmann // *Journal of Laboratory and Precision Medicine.* – 2018. – Vol. 3. – P. 1-14.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 – Анкета (врач стоматолог-ортопед)

Регион (написать название область, город, населенный пункт)	
Ваш возраст, лет	
Стаж работы, лет	
Государственная (1) или коммерческая клиника (2)	
Количество протезируемых дентальных имплантатов (ДИ)/год (примерно)	
Количество осложнений (среднее число)/год (примерно) -отторжение дентальных имплантатов (с момента установки протетической конструкции) -мукозит -периимплантит	
Назначение в списке предоперационного обследования лабораторных показателей пациентам моложе 50 лет (ответ «+» или «-»): - витамин D3 (холекальциферол) -паратгормон (паратиреоидный гормон) - кальций свободный	
Дальнейшая тактика при нарушениях минерального обмена по данным лабораторного исследования (уровня витамина D3, паратгормона, свободного кальция), если хотя бы один «+» в вопросе 7 (ответ «+» или «-»): - выбор альтернативной протетической конструкции -направление к эндокринологу или другому специалисту -лечение у соответствующего специалиста с последующей установкой ДИ	

Таблица А.2 – Анкета (врач стоматолог-хирург)

Регион (написать название область, город, населенный пункт)	
Ваш возраст, лет	
Стаж работы, лет	
Государственная (1) или коммерческая клиника (2)	
Количество устанавливаемых дентальных имплантатов (ДИ)/год (примерно)	
Количество осложнений (среднее число)/год (примерно) -отторжение дентальных имплантатов (до 1 мес с момента установки) -мукозит -периимплантит	
Лечение осложнений дентальной имплантации (“+” или “-”, рядом среднее число операций по данному направлению в год): -резективные методы -регенеративные методы - удаление ДИ	
Назначение в списке предоперационного обследования лабораторных показателей пациентам моложе 50 лет (ответ «+» или «-»): - витамин D3 (холекальциферол) -паратгормон (паратиреоидный гормон) - кальций свободный	

Продолжение Таблицы А.2

<p>Тактика при нарушениях минерального обмена по данным лабораторного исследования (снижение уровня свободного кальция, витамина D3, повышение паратгормона), если хотя бы один «+» в вопросе 8 (ответ «+» или «-»):</p> <ul style="list-style-type: none"> - установка ДИ -направление к эндокринологу или другому специалисту - лечение у соответствующего специалиста с последующей установкой ДИ 	
<p>Количество пациентов с осложнениями ДИ при наличии нарушений минерального обмена (уровня витамина D3), если хотя бы один «+» в вопросе 8 (ответ «+» или «-») (среднее количество / год (примерно))</p>	

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ

№ 220892

УСТРОЙСТВО ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ
МАНДИБУЛЯРНОЙ АНЕСТЕЗИИ

Патентообладатель: *федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)) (RU)*

Авторы: *Дарауше Хади Маджед Соуд (RU), Васильев Юрий Леонидович (RU), Рабинович Соломон Абрамович (RU), Дьячкова Екатерина Юрьевна (RU)*

Заявка № 2023114308

Приоритет полезной модели 31 мая 2023 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре полезных
моделей Российской Федерации 10 октября 2023 г.

Срок действия исключительного права
на полезную модель истекает 31 мая 2033 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 429b6a0fe36b3164ba196f83b73b4aa7
Владелец: *Зубов Юрий Сергеевич*
Действителен с 10.05.2023 по 02.08.2024

Ю.С. Зубов



Рисунок Б.1 – Патент на полезную модель №220892

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ

№ 212720

**Устройство для устранения альвеолярной деформации в
зоне потери зубов для любой зоны челюсти**

Патентообладатель: *федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. М.И. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (RU)*

Авторы: *Дьячкова Екатерина Юрьевна (RU), Тарасенко Светлана Викторовна (RU), Махмуд Камаль Вассим (RU), Гурьянов Роберт Андреевич (RU), Макарова Эмма Анатольевна (RU)*

Заявка № **2022107054**

Приоритет полезной модели **17 марта 2022 г.**

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре полезных
моделей Российской Федерации **03 августа 2022 г.**

Срок действия исключительного права
на полезную модель истекает **17 марта 2032 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

документ подписан электронной подписью
Сертификат 68b80077e14e40f0a94e6bd24145d5c7
Владелец: **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 21.05.2022 по 26.05.2023

Ю.С. Зубов



Рисунок Б.2 – Патент на полезную модель №212720