

ВИТАМИН Д И ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ)

Фирсова И.В.¹, Мокрова Е.А.¹, Заводовский Б.В.², Македонова Ю.А.¹

¹ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации., г. Волгоград, Россия (Волгоград, 400131, пл. Павших борцов, 1). E-mail: vlgmed@advent.avtig.ru

²Лаборатория НИИ клинической и экспериментальной ревматологии, г. Волгоград

Исследования последних лет позволили расширить и дополнить современное представление о роли витамина Д в регуляции многих физиологических процессов организма. Доказано, что дефицит витамина Д способствует развитию не только скелетных, но и некоторых внескелетных заболеваний. Широкий спектр биологических эффектов активных метаболитов витамина Д и многочисленные публикации о значимой взаимосвязи состояния полости рта и статуса витамина Д в организме позволяют по-новому оценить его роль в развитии стоматологической патологии, а также разработать наиболее эффективные подходы к их диагностике и лечению. Для проведения обоснованных исследований доказательной медицины необходим, прежде всего, тщательный анализ исследуемой проблемы. Такого рода многофакторный анализ избегает редукционизма через систематическое рассмотрение уровней биологической функции.

Ключевые слова: стоматология, пародонт, дефицит витамина Д.

VITAMIN D AND ITS ROLE IN THE DEVELOPMENT OF DENTAL DISEASES (REVIEW ARTICLE)

Firsova I.V.¹, Mokrova E.A.¹, Zavadovsky B.V.², Makedonova Y.A.¹

¹"Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia (Volgograd, 400131, pl. Fallen Soldiers, 1). E-mail: vlgmed@advent.avtig.ru

²Laboratory of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd

Studies in recent years have allowed to extend and complement the current understanding of the role of vitamin D in the regulation of many physiological processes of the body. It is proved that vitamin D deficiency contributes to the development not only of skeletal, but some extraskeletal diseases. A wide range of biological effects of active metabolites of vitamin D, and numerous publications about significant relationship oral health and vitamin D status in the body, allow to re-assess its role in the development of dental disease, and to develop the most effective approaches to diagnosis and treatment. To conduct sound research evidence-based medicine is necessary, first of all, a thorough analysis of the research problem. This kind of multivariate analysis avoids reductionism through systematic consideration of the levels of biological functions.

Keywords: dentistry, periodontal deficiency of vitamin D.

Заболевания пародонта являются одними из самых распространенных патологий полости рта среди населения независимо от возрастной, половой или географической принадлежности индивидуума [5]. Исследования последних лет свидетельствуют, что, несмотря на широкий арсенал современных технологий, применяемых в пародонтологии, проблема профилактики и лечения болезней пародонта остаётся нерешенной [2,7]. Особый интерес у специалистов вызывает взаимосвязь пародонтальной патологии с системными нарушениями организма, координирующие его основные физиологические функции.

Выявляются новые данные о механизмах развития и особенностях течения заболеваний пародонта при функциональных нарушениях гемодинамики как на макро-, так и микроуровнях, эндокринной патологии, дефицитных состояниях организма [4]. По-новому

интерпретируется и роль, казалось бы, изученных витаминов и их метаболизма в организме человека, например, витамина Д. Очевидно, что эффективность лечения заболеваний пародонта будет зависеть от того, учтены ли все факторы, влияющие на развитие патологического процесса.

Известно, что заболеваемость, особенно деструктивными формами болезней пародонта, выявляется среди лиц в возрастной категории 25–45 лет. Несмотря на молодой продуктивный и в физиологическом, и в социальном плане возраст, именно в данный период жизни появляются проблемы со здоровьем, в том числе и системного характера. Таким образом, комплексность подхода к диагностике и лечению болезней пародонта приобретает вполне обоснованный и междисциплинарный характер.

Актуальность проблемы

Заболевания полости рта человека приобрели настолько большой масштаб, что дают основание говорить не только о проблеме чисто медицинского, но и социального характера. Говоря о социально значимых заболеваниях, мы подразумеваем лишь те, которые изменяют качество и продолжительность жизни больного (сердечно-сосудистая патология, онкология, сифилис, туберкулёз, ВИЧ-инфекция, психические болезни). Основным признаком такого плана заболеваний является способность к широкому распространению. У больных, страдающих социально значимыми болезнями, потребность в медицинской помощи возрастает по мере ухудшения их состояния и возникновения осложнений. Но, если использовать те же характеристики применительно к стоматологической специальности, то к данной категории болезней можно отнести и некоторые болезни полости рта, а именно – кариес и патология пародонта.

Заболевания пародонта встречаются практически у всех лиц старше 40 лет (эксперты ВОЗ, 2006), в том числе в промышленно развитых странах. По разным данным у 90 % населения выявляются признаки гингивита, у 50 % и у 3 % – симптомы пародонтита средней и тяжелой степени, соответственно. В то же время всё чаще отмечается тяжелое течение пародонтита с ростом числа пациентов с агрессивными формами заболевания.

Исследования последних двух десятилетий показали существенные клинические и патогенетические взаимосвязи болезней пародонта и внутренних органов [1,3,9]. К примеру, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями отмечается большая степень поражения тканей пародонта, в сравнении с пациентами без таковых [4]. При этом были найдены и достоверные изменения гемомикроциркуляции тканей пародонта у данных больных.

Появилось много работ, указывающих на взаимосвязи болезней с нарушением метаболизма костной ткани организма и патологией пародонта. Так, у пациентов с тяжелой потерей минеральной плотности кости отмечается достоверное повышение риска тяжелых

форм генерализованного пародонтита [5]. В ряде исследований [6, 8] продемонстрирована значимая корреляция ($p < 0,02$) между потерей плотности костной ткани в периферическом скелете и потерей МПК в челюстях.

Нарушение образования гормонов и их дефицит могут стать причиной развития патологии пародонта. Дефицит одного из них Д-гормона, принятого называть витамином Д, обладающего широким спектром биологических свойств и участвующего в регуляции многих важных физиологических процессов, также имеет негативные последствия и лежит в основе ряда заболеваний [5]. До недавнего времени наиболее изученным свойством витамина Д была его регуляция кальций-фосфорного гомеостаза. Однако новые данные отечественных и зарубежных авторов позволяют расширить наши представления о подлинном влиянии этого гормоноподобного вещества на разнообразные биологические эффекты.

Помимо принадлежащей ему ключевой роли в гомеостазе кальция и минеральном обмене в костной ткани, в настоящее время признается роль витамина Д в эндокринной системе, где он способствует осуществлению широкого ряда основных биологических функций, касающихся клеточной дифференциации, ингибирования клеточного роста, а также иммуномодуляции. Это стероид, регулирующий сложную систему геномных функций и играющий важную роль в профилактике неопластической трансформации. Последние результаты генетических, диетологических и эпидемиологических исследований связывают роль витамина Д в эндокринной системе с такими заболеваниями, как гипертония, предрасположенность к инфекциям, аутоиммунным заболеваниям и раку. Витамин Д регулирует процесс транскрипции клеточного цикла белков, понижающих быстрое разрастание клеток и увеличивающих клеточную дифференциацию ряда специализированных клеток в организме (остеокластических прекурсоров, энтероцитов, кератиноцитов). Это свойство может объяснить механизм действия витамина Д в костной резорбции и внутрикишечной транспортировке кальция. Иммуномодулирующие свойства могут объяснить обозначенные связи между дефицитом витамина Д, с одной стороны, и метаболических заболеваний, таких как сахарный диабет второго типа, аутоиммунные заболевания, инфекции (туберкулез и некоторые злокачественные опухоли), с другой стороны [5].

Опубликованы результаты исследований, которые показали связь между плотностью альвеолярной костной ткани, остеопорозом и потерей зубов. Отчеты демонстрируют значимую связь между состоянием пародонта и потреблением витамина Д. Новая гипотеза состоит в том, что витамин Д не только координирует костный метаболизм, но и способен функционировать в качестве противовоспалительного средства и стимулировать выработку

антимикробных пептидов [4]. Однако исследования внекостных эффектов витамина D продолжаются, в связи с чем роль его дефицита в развитии многих заболеваний требует уточнения.

Синтез витамина D

Витамин D координирует «эндокринную ось кальций – витамин D – паратиреоидный гормон». Чтобы понять значение витамина D в эндокринной системе, нужно быть знакомым с различными формами витамина D, а именно – с холекальциферолом, кальцидиолом (25(OH)D) и кальцитриолом (1,25(OH)D). Холекальциферол является естественной, встречающейся в природе формой витамина D. Холекальциферол производится в больших количествах в коже, когда та подвергается облучению солнечным светом (лучи УФ-В от 290 до 319 нм). Холекальциферол транспортируется в печень, где он метаболизируется в кальцидиол или 25(OH)D. Кальцидиол (25-гидроксивитамин D) представляет собой прегормон, непосредственно производимый из холекальциферола. Основное значение кальцидиола заключается в том, что он является формой хранения витамина D. Сыворотка 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) – наиболее надежный показатель достаточности витамина D в организме. Показатель витамина D отображает его запасы в организме. Производство 25(OH)D не регулируется, и концентрация сыворотки в крови, таким образом, отражает как кожный синтез, так и поступление витамина с пищей. Это то, что регулярно тестируется для выявления дефицита витамина D.

Синтез витамина D зависит от географической широты, загрязненности атмосферы, одежды, уровня меланина и воздействия солнечных лучей. Любой из этих факторов может стать предпосылкой для дефицита витамина D, не говоря уже о недостаточном потреблении витамина D при грудном вскармливании, необычных диетах, нарушениях в метаболизме витамина D, кишечной мальабсорбации и генетических изменениях.

Биологические эффекты

Все компоненты метаболизма витамина D, а также тканевые ядерные рецепторы к $1\alpha,25$ -дигидроксивитамин D₃ (D-гормону), получившие название «рецепторы к витамину D» (PVD), объединяют в эндокринную систему витамина D, функции которой заключаются в способности генерировать биологические реакции в более чем 40 тканях-мишенях за счет регуляции PVD транскрипции генов (геномный механизм) и быстрых внегеномных реакций, осуществляемых при взаимодействии с PVD, локализованными на поверхности ряда клеток. За счет геномных и внегеномных механизмов D-эндокринная система осуществляет реакции поддержания минерального гомеостаза, принимает участие в поддержании адекватной минеральной плотности костей, метаболизма липидов, регуляции уровня АД, роста волос,

стимуляции дифференцировки клеток, ингибирования клеточной пролиферации, реализации иммунологических реакций (иммунодепрессивное действие).

Витамин D влияет на функцию врожденного и приобретенного иммунитета. В общих чертах он снижает активность приобретенного иммунитета и усиливает активность врожденного. Показано, что в клетках, находящихся в очаге воспаления, по сравнению со здоровыми клетками этого же органа отмечается локальное повышение концентрации активных метаболитов витамина D, что имеет выраженный защитный характер [2, 4]. За последние годы учеными, которые занимаются сканированием участков генома человека, опосредующих действие витамина D, обнаружено множество генов, работа которых регулируется данным витамином. Эти участки, названные VDRE (от vitamin D response elements). Посредством геномных механизмов активируются пептиды кателицидин и дефензин- β 2, обладающие противомикробной активностью. Эти природные антибиотики широкого спектра действия – активны в отношении многих бактерий, вирусов и грибов [1]. Витамин D предотвращает слишком сильное воспаление, блокируя общение иммунных клеток посредством цитокинов. Обнаружение его иммуносупрессорной активности открыло новые возможности терапевтического применения данного вещества и его аналогов для контроля аутоиммунных заболеваний, предположительно связанных с гиперпродукцией цитокинов.

Эпидемиология

Статус человека по витамину D зависит от того количества, которое поступает в организм с пищей, и количества, синтезируемого в коже под воздействием УФ излучения при нахождении на солнце. В большинстве сообществ потребление витамина D с пищей является недостаточным для обеспечения нужного уровня, таким образом, большинство людей в том или ином возрасте должны периодически находиться на солнце для адекватного обеспечения организма витамином D. Факторы, влияющие на синтез витамина D в коже, включают продолжительность и интенсивность УФ излучения, площадь поверхности кожи, подвергнутой воздействию солнечного света, количество пигмента меланина, а также количество субстрата, имеющегося в коже, необходимого для преобразования в витамин D [1]. Количество УФ света, достигающего поверхности земли, зависит от угла зенита солнца, степени загрязнения атмосферы и толщины облаков. Следовательно, образование витамина D меньше в странах, расположенных в высоких широтах, а также в течение зимних месяцев. Также дефицит обычно отмечается в странах, расположенных в высоких широтах, где зимние месяцы холодные, а также в странах, где по социальным и религиозным причинам детям не разрешают находиться на солнце. Пиковая встречаемость дефицита витамина D приходится на возраст 6–18 месяцев, при этом

отмечается значительная сезонная изменчивость: заболевание чаще встречается в конце зимы и в начале весны. Хотя в конце 20 столетия эпидемией детского рахита была охвачена Северная Европа и Северная Америка, заболевание было практически ликвидировано к середине прошлого столетия при помощи мер санитарного просвещения, обогащения определенных видов питания витамином D и при помощи применения добавок с витамином D.

Современные исследования, проведенные в различных странах, свидетельствуют о проблеме недостаточности/дефицита витамина D у людей различных возрастов, национальности, независимо от географических широт и его пищевом потреблении, причем даже в тех странах, где недостатка в солнечных днях не наблюдается. Существуют многочисленные исследования в этой области, проведенные в северной и южной частях Индии. Эти исследования четко обозначили, что примерно 75–85 % исследованных в группе страдают от различной степени дефицита витамина D или от гиповитаминоза.

Поступление витамина D с пищей и/или препаратами является не менее важным источником витамина D. Регулярное употребление в пищу продуктов, богатых витамином D, таких как печень трески, тунец, натуральное молоко, приводит к значительному снижению риска развития стоматологических заболеваний.

Физиологический эффект активных форм витамина D зависит от генетических факторов и, прежде всего, от функциональных полиморфизмов генов VDR (рецептор витамина D) и VDBP (транспортный белок витамина D).

Определены группы людей, у которых повышена потребность в витамине D при недостатке ультрафиолетового облучения [8]:

- люди, проживающие в высоких широтах;
- жители регионов с повышенной загрязненностью атмосферы;
- люди, работающие в ночную смену или просто ведущие ночной образ жизни;
- лежачие больные, не бывающие на открытом воздухе.

Так как пациенты с недостаточностью витамина D составляют группу риска по развитию не только метаболических костных нарушений, но и аутоиммунных, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, необходимо назначение терапии всем пациентам с бессимптомным течением недостаточности витамина D.

Полиморфизм гена VDR и пародонтит

Витамин D участвует в регуляции воспалительных реакций и иммунного ответа организма, что может оказывать влияние на риск возникновения пародонтита. VDR широко представлен среди иммунных клеток, таких как антиген-презентирующие клетки, N-киллеры, Т-клетки, В-клетки; 1,25(OH)₂D₃ обладает важными антипролиферативными,

продифференцирующими и иммуномодулирующими функциями. Лиганды VDR активируют деятельность естественных клеток-киллеров и увеличивают фагоцитарную активность макрофагов. Иммунные эффекты 1,25(OH)₂D₃ принципиально связаны с дендритными клетками лимфоузлов, он модулирует антиген-специфические иммунные ответы *in vivo*. Врожденные иммунные реакции организма против инфекций слизистых оболочек тесно связаны с антибактериальными пептидами. VDR, активированный 1,25(OH)₂D₃, индуцирует экспрессию цАМФ и beta-defensin 4. Beta-Defensins обладает антимикробной активностью против микрофлоры полости рта, в том числе пародонтопатогенных штаммов, таких, как *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Candida* и папиллома вируса. HVDRR пациенты страдают от частых пародонтальных абсцессов, что подтверждает мнение, что витамин D играет роль в поддержании иммунитета ротовой полости [9].

Физиологическая обеспеченность витамином D также повышает противораковый иммунитет и уменьшает выживаемость раковых клеток. По всей видимости, данный эффект связан с иммуномодулирующей активностью рецептора витамина D и его агонистов, т. е. различных форм витамина. Защитный противораковый эффект витамина D следует из его роли как транскрипционного фактора, который регулирует рост клеток, дифференцировку, апоптоз и другие клеточные механизмы, вовлеченные в развитие опухолей. Взаимосвязь приема терапевтических доз витамина D и уменьшения риска развития стоматологических заболеваний многостадийна и включает ряд дополнительных факторов, которые могут повлиять на терапевтическую эффективность препаратов, созданных на основе витамина D [3].

Следовательно, представляется важным установить, оказывает ли влияние полиморфизм VDR на вероятность возникновения и прогрессию пародонтита, существует ли связь с агрессивными формами, с локальным или генерализованным пародонтитом. Кроме того, принципиально установить, связано ли с риском возникновения пародонтита наличие лишь определенных аллелей или целых гаплотипов.

Для проведения обоснованных исследований доказательной медицины необходимо, прежде всего, тщательный анализ исследуемой проблемы. Такого рода многофакторный анализ избегает редукционизма через систематическое рассмотрение уровней биологической функции [7]. Адекватная физиологическая модель заболевания или терапевтического действия определенных веществ служит залогом успеха при проведении исследований выборок населения или пациентов.

Таким образом, более систематизированное и глубокое понимание результатов биохимических, биофизических, молекулярно-генетических и клинико-эпидемиологических

исследований способствует дальнейшему раскрытию многогранного воздействия витамина D на организм человека.

Список литературы

1. Витебская А.В., Смирнова Г.Е., Ильин А.В. Витамин D и показатели кальций-фосфорного обмена у детей, проживающих в средней полосе России, в период максимальной инсоляции // *Остеопороз и остеопатии*. – 2010. – № 2. – С. 4–9.
2. Михальченко В.Ф., Патрушева М.С. Сравнительная оценка эффективности применения лечебно-профилактических комплексов «Асепта» и «Лесной бальзам» при лечении больных пародонтитом легкой степени тяжести // *Современные проблемы науки и образования*. – 2012. – № 2. – С. 53.
3. Тригонос Н. Н., Фирсова И. В., Македонова Ю. А., Ергиева С. И. Хроническая инфекция полости рта как фактор риска преждевременных родов и низкого веса плода // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 12 (часть 1). – С. 85-88.
4. Фирсова И. В., Македонова Ю. А., Бужорова Т. С., Локоленкова Ю. А. Клинический анализ эффективности методов удаления зубных отложений при проведении профессиональной гигиены полости рта // *Успехи современного естествознания*. – 2014. – № 5. – Ч. 2. – С. 62-65.
5. Шварц Г. Я. Витамин D, D-гормон и альфакальцидол: медицинские, молекулярно-биологические и фармакологические аспекты // *Украинский ревматологический журнал*. – 2009. – № 3 (37). – С.62-66.
6. Ingraham B. A. Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer / B. A. Ingraham, B. Bragdon, A. Nohe // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2008. – Vol. 24 (1). – P. 139–149.
7. Lappe J. M. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial / J. M. Lappe, D. Travers-Gustafson, K. M. Davies [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. – Vol. 85(6). – P. 1586–1591.
8. Skinner H. G. Vitamin D intake and the risk for pancreatic cancer in two cohort studies / H. G. Skinner, D. S. Michaud, E. Giovannucci [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2006. – Vol. 15 (9). – P. 1688–1695.
9. Tuohimaa P. Does solar exposure, as indicated by the nonmelanoma skin cancers, protect from solid cancers: vitamin D as a possible explanation / P. Tuohimaa, E. Pukkala, G. Scelo [et al.] // *Europ. J. Cancer.* – 2007. – Vol. 43 (11). – P. 1701–1712.

Рецензенты:

Данилина Т.Ф., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград;

Михальченко Д.В., д.м.н., руководитель межкафедрального фантомного центра ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград.