



## Взаємозв'язок вітаміну D, гомоцистеїну та стоматологічних захворювань (огляд літератури)

О. І. Кутельмах

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

**Мета роботи** – виконати аналіз наукових публікацій щодо вивчення взаємозв'язку гіпергомоцистеїнемії та недостатності вітаміну D із хворобами порожнини рота.

Протягом останніх років особливу актуальність має вивчення впливу вітаміну D і гомоцистеїну (ГЦ) на метаболізм і регуляцію багатьох важливих фізіологічних процесів життєдіяльності людського організму. Але дані щодо впливу статусу вітаміну D і рівня ГЦ на розвиток стоматологічних патологій є обмеженими. Названі основні функції вітаміну D і гомоцистеїну (ГЦ) в організмі людини та механізми їхньої дії, підсумовані важливі звіти про вплив вітаміну D і ГЦ на порожнину рота.

**Висновки.** Недостатність вітаміну D і гіпергомоцистеїнемія викликають в організмі метаболічні відхилення, які є можливою причиною ряду захворювань органів ротової порожнини. Вплив змін у статусі вітаміну D на стоматологічну патологію пояснюється передусім порушенням фосфорно-кальцієвого обміну, зокрема генетичного походження, а також пригніченням процесів імунітету. Вплив гіпергомоцистеїнемії на патогенез захворювань органів ротової порожнини може бути пов'язаний із дисрегуляцією генетичних процесів, оксидативним стресом, остеопорозом та ендотеліальною дисфункцією, що характерні для цього стану. Значення обох факторів – недостатності вітаміну D та, особливо, гіпергомоцистеїнемії – в патології окремих органів порожнини рота, нозологічних форм і відповідних механізмів висвітлено в фаховій літературі недостатньо. Дані про участь у патогенезі стоматологічних захворювань одночасно обох факторів відсутні. Отже, необхідно вивчати цю проблему надалі, розглядаючи біохімічні, біофізичні, морфологічні, молекулярно-генетичні та клініко-епідеміологічні аспекти. Реалізація таких досліджень сприятиме забезпеченню стоматологічного здоров'я людини.

### Взаимосвязь витамина D, гомоцистеина и стоматологических заболеваний (обзор литературы)

О. И. Кутельмах

**Цель работы** – провести анализ научных публикаций относительно изучения взаимосвязи гипергомоцистеинемии и недостаточности витамина D с болезнями полости рта.

В последние годы особую актуальность имеет изучение влияния витамина D и гомоцистеина (ГЦ) на метаболизм и регуляцию многих важных физиологических процессов жизнедеятельности человеческого организма. Однако данные о влиянии статуса витамина D и уровня ГЦ на развитие стоматологических патологий ограничены. Описаны основные функции витамина D и гомоцистеина в организме человека и механизмы их действия, проведен обзор отчетов о влиянии витамина D и ГЦ на полость рта.

**Выводы.** Недостаточность витамина D и гипергомоцистеинемия вызывают в организме значительное количество метаболических отклонений, которые являются возможной причиной ряда заболеваний органов полости рта. Влияние изменений в статусе витамина D на стоматологическую патологию объясняется в основном нарушением фосфорно-кальциевого обмена, в том числе генетического происхождения, а также угнетением процессов иммунитета. Влияние гипергомоцистеинемии на патогенез заболеваний органов ротовой полости может быть связан с дисрегуляцией генетических процессов, оксидативным стрессом, остеопорозом и эндотелиальной дисфункцией, характерными для этого состояния. В целом значение обоих факторов – недостаточности витамина D и особенно гипергомоцистеинемии – в патологии отдельных органов полости рта, нозологических форм и соответствующих механизмов освещено в научной литературе недостаточно. Данные об участии в патогенезе стоматологических заболеваний одновременно обоих факторов отсутствуют. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования этой проблемы, включая биохимические, биофизические, морфологические, молекулярно-генетические и клинко-эпидемиологические аспекты. Реализация таких исследований будет способствовать обеспечению стоматологического здоровья человека.

**Ключевые слова:** витамин D, гомоцистеин, стоматогнатические заболевания.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 104–112**

#### ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/159166>

УДК: 616.31:577.161.2:577.112.3  
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.1.159166

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 104–112**

**Ключові слова:** вітамін D, гомоцистеїн, стоматогнатичні захворювання.

**E-mail:** ahzelo1968vin@i.ua

Надійшла до редакції: 30.10.2018 // Після доопрацювання: 26.12.2018 // Прийнято до друку: 08.01.2019

## Interaction of vitamin D, homocystein and dental diseases

O. I. Kutelmakh

Over the past few years, the study of the influence of vitamin D and homocysteine (HC) on the metabolism and regulation of many important physiological processes in the life of the human body is particularly relevant. However, data on the influence of vitamin D and HC levels on the development of dental pathologies are limited. In this article, we discussed the main functions of vitamin D and homocysteine (HC) in the human body and their mechanisms and summarized the important reports on the effects of vitamin D and HC on the oral cavity.

**Conclusions.** Vitamin D deficiency and hyperhomocysteinemia cause a significant amount of metabolic abnormalities in the body, which is a possible cause of a number of diseases of the oral cavity. Probably the effect of changes in the status of vitamin D on dental pathology is mainly due to a violation of phosphorous-calcium metabolism, including genetic origin, as well as inhibition of immune processes. Influence of hyperhomocysteinemia on the pathogenesis of oral cavity diseases can be related to the dysregulation of genetic processes, oxidative stress, osteoporosis, and endothelial dysfunction characteristic of this condition. In general, the importance of both factors – vitamin D deficiency and especially hyperhomocysteinemia in the pathology of individual organs of the oral cavity, nosological forms and related mechanisms – is insufficiently covered in the literature. There is no data on participation in the pathogenesis of dental diseases at the same time, both of these factors are absent at all. Thus, there is a need for further research in this direction with the use of modern biochemical, biophysical, morphological, molecularly-genetic and clinical-epidemiological studies, the implementation of which will contribute to the provision of dental human health.

**Key words:** vitamin D, homocysteine, stomatognathic diseases.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (1), 104–112**

Захворювання порожнини рота людини набули чималого поширення та є не тільки медичною, але й соціальною проблемою. Ротова порожнина відіграє важливу роль у життєдіяльності організму, тому вивчення стану її структурних одиниць у нормі та при патологічних відхиленнях посідає чільне місце в наукових дослідженнях учених усього світу. Патологічні зміни органів порожнини рота потребують коректного лікувально-профілактичного втручання, передумовою ефективності якого є глибокі пізнання відповідних етіопатогенетичних механізмів.

Визначено багато причин і факторів, що зумовлюють розвиток патологічних процесів у ротовій порожнині, вони можуть бути як самостійні, так і симптоматичні; окремі з них більш суттєво діють в ембріональному періоді життя людини, інші – в ювенільному, пубертатному, зрілому та у старості. До найбільш поширених захворювань органів ротової порожнини належать патологія твердих тканин зубів каріозного, некаріозного походження, ускладнений карієс (патологія ендодонта), патологія тканин пародонта, де особливе місце посідає генералізований пародонтит (ГП), а також самостійні й симптоматичні зміни на слизових оболонках порожнини рота (СОПР). Певний відсоток у цьому переліку становлять генетичні вади.

Протягом багатьох років вивчають фізіологічну роль вітамінів, зокрема вітамінів D і C, важливих для функціонування органів ротової порожнини. Особлива увага прикута до вітаміну D, що пояснюється двома причинами. По-перше, виявлена надзвичайно висока (до 50 % від загальної популяції) поширеність у населення планети явної або прихованої D-вітамінної недостатності [2,39]. По-друге, встановлені нові дані щодо впливу вітаміну D на метаболізм і регуляцію багатьох важливих фізіологічних процесів у різні періоди життєдіяльності людського організму, особливо на мінеральний і кістковий метаболізм. Ще одним актуальним об'єктом сучасних наукових досліджень є гомоцистеїн (ГЦ) як важливий фізіологічний фактор і предиктор багатьох патологічних станів при гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ). Привертають увагу

зв'язки ГГЦ з остеопорозом, дефектами розвитку структур порожнини рота, оксидативним стресом та іншими процесами, що стосуються стоматологічної патології. Є поодинокі роботи, в яких виявлені порушення обміну вітаміну D при гіпергомоцистеїнемії [3,26,29,32,43,44].

Загалом дані щодо впливу статусу вітаміну D і рівня ГЦ на розвиток спадкових і набутих стоматологічних патологій є обмеженими. Тому є потреба детального аналізу відповідних експериментальних і клінічних робіт, що необхідно для планування наступних досліджень у цьому напрямі.

### Мета роботи

Виконати аналіз наукових публікацій щодо вивчення взаємозв'язку гіпергомоцистеїнемії та недостатності вітаміну D із хворобами порожнини рота.

*Метаболізм та значення вітаміну D*

*Будова вітаміну D.* Перші відомості про вітамін D, або «вітамін сонячного світла» з'явилися в першій половині ХХ століття.

Цей вітамін в організмі перетворюється в гормональні форми, що мають широкий спектр біологічних властивостей. В умовах дефіциту або надлишку вітаміну D виникає низка порушень.

Вітамін D має кілька форм. Їх називають кальцифероли, та представлені вони переважно у вигляді двох речовин: ергокальциферолу (вітаміну D<sub>2</sub>), що надходить з їжею, і холекальциферолу (вітаміну D<sub>3</sub>), який синтезується у шкірі під впливом ультрафіолетових променів. За міжнародною класифікацією, до препаратів групи «Вітамін D та аналоги» належать також альфакальцидол, дигідротрахістерол, колекальциферол і парикальцитол. Крім того, є такі аналоги вітаміну D, як доксеркальциферол, максакальцитол і фалекальцитріол.

В організмі людини обидві ці речовини послідовно перетворюються в активні форми: в печінці під дією ферментів відбувається їх перетворення у 25-гідрокси-

кальциферол (кальцидіол) – 25(OH)D, а потім у нирках у більш активний метаболіт – 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Є багато відомостей про залежність активних форм вітаміну D від функціонального поліморфізму генів VDR (рецептор вітаміну D) і VDBP (транспортний білок вітаміну D). Найбільш точним індикатором забезпечення організму вітаміном D вважають рівень у сироватці крові 25-гідроксихолекальциферолу (25(OH)D), а також показники фосфорно-кальцієвого обміну.

Запропоновані анкетні способи визначення забезпеченості організму вітаміном D, що полягають у встановленні якості харчування та тривалості перебування просто неба [15].

*Біологічні функції вітаміну D.* Регуляція вітаміном D метаболізму кальцію та фосфору в організмі доведена в дослідженнях багатьох науковців. Механізм дії: гормональні форми вітаміну D зв'язуються зі специфічним внутрішньоклітинним рецептором клітин-мішеней, утворений комплекс на генетичному рівні стимулює експресію білків, що зв'язують кальцій і транспортують його з кишечника у кров. Подібно кальційтриол діє в нирках (стимулює реабсорбцію кальцію та фосфатів із первинної сечі), а також у кістках. Як відомо, лише при нормальному вмісті кальцію та фосфатів у крові відбувається ріст і розвиток кісток і зубів у дітей. В умовах недостатності вітаміну D у дітей виникає рахіт, у людей зрілого віку – остеопороз. Добова доза вітаміну D:

- для дорослих – 2,5–5,0 мкг;
- для вагітних жінок – 10,0 мкг;
- для матерів, що годують грудьми, – 10,0 мкг;
- для дітей залежно від віку та статі – 2,5–10,0 мкг (для грудних дітей – 7,5–10,0 мкг).

Виявилося, що функція «вітаміну сонячного світла» не обмежена лише контролем кальцій-фосфорного обміну, він також позитивно впливає на інші фізіологічні процеси в організмі: стимулює імунну систему та кровообіг м'язової тканини, покращує функцію серця, кишечника та нирок [20]. Доведена необхідність вітаміну 1,25(OH)<sub>2</sub>D для нормального функціонування ендокринних залоз. Численні наукові праці свідчать про позитивний вплив холекальциферолу на репродуктивну функцію жінок і чоловіків. Вітамін D бере участь у синтезі прогестерону, естрадіолу, естрогену, позитивно впливає на фолікулогенез, підготовку міометрію до імплантації ембріона, стимулює сперматогенез. Доведена роль «сонячного вітаміну» в поліпшенні функцій епідермісу, зокрема в оновленні волосяних фолікулів через рецептори до вітаміну D тощо. Вітамін D важливий для нормального метаболізму глюкози, безпосередньо впливає на інсулін-продукуючі клітини підшлункової залози, на міоцити та жирові клітини. Експериментально доведено, що холекальциферол поліпшує еритропоез і підвищує рівень гемоглобіну, має нейропротекторну дію на тканини головного мозку [29]. Виявлені, але до кінця нез'ясовані протимікробні властивості вітаміну D, пов'язані зі стимуляцією синтезу антибактеріальних пептидів, включаючи катетиліцин (CAMP) і b-дефенсины 2 і 3 [34].

*Взаємозв'язок статусу вітаміну D із патологією.* Недостатність вітаміну D є глобальним питанням охорони здоров'я. Від дефіциту цього вітаміну страждають понад мільярд дітей і дорослих у світі, тому, за даними ВООЗ, цей дефіцит набув статусу пандемічного [20]. В Україні патології, що пов'язані з порушенням обміну речовин, до яких належить і названа проблема, діагностують у 945 із кожних 10 000 населення [7]. Нормальний рівень вітаміну D у плазмі крові зареєстровано тільки в 4,6 %, відносна недостатність – у 13,6 %, дефіцит – у 81,8 % жителів України. Лише у 6,1 % жінок різного віку відзначають нормальний рівень вітаміну D [7]. Негативні прояви дефіциту вітаміну D описані в наукових працях багатьох світових учених. Недостатність вітаміну D викликає порушення мінералізації кісткової тканини, підвищує ризик розвитку остеопорозу й переломів і в людей, і в експериментальних тварин, зумовлює прогресування таких захворювань кісткової системи, як рахіт, остеомаліяція. Останні результати генетичних, дієтологічних й епідеміологічних досліджень пов'язують дефіцит вітаміну D в ендокринній системі з такими захворюваннями, як гіпертонія, серцево-судинна недостатність, атеросклероз, гіперпаратиреоз. Низькі рівні сироваткового вітаміну D у дитинстві зумовлюють схильність до цукрового діабету 1 і 2 типів і розсіяного склерозу. Недостатність вітаміну D і його рецепторів завжди виявляють при хворобі Альцгеймера та Паркінсона [29,47]. Описали 16 різних видів злоякісних пухлин, розвиток яких корелює з низькою інсоляцією, а їхня поширеність підвищується при дефіциті вітаміну D [8]. Оскільки рецептори до вітаміну D знаходяться в скелетних м'язах, то дефіцит може призводити до слабкості проксимальних м'язів і виникнення артриту [20]. Вітамін D сприяє послабленню запальних реакцій при аутоімунних хворобах (ентероколітах, ревматоїдних артритах, системному вовчаку, еритематозі та псоріазі), що пояснюється його здатністю знижувати активність прозапальних і підвищувати останню у протизапальних цитокінів. Є повідомлення, що дефіцит вітаміну D є «незвичайною причиною» лихоманки, важкої гемолітичної анемії та тромбоцитопенії [27]. Недостатність вітаміну D пригнічує як вроджений, так і набутий імунітет, спричинюючи грип, гострі респіраторні вірусні інфекції, туберкульоз. Доведений взаємозв'язок недостатності в організмі холекальциферолу та хронічної ниркової, печінкової недостатності [46].

Встановили вплив дефіциту вітаміну D на перебіг вагітності. Недостатність вітаміну D асоціюється з підвищенням імовірності розвитку гестаційного діабету, преєклампсії, еклампсії, бактеріального вагінозу та інших бактеріальних інфекцій. У вагітних жінок з низьким рівнем 25(OH)D є підвищений ризик передчасних пологів і народження дітей із низькою вагою, а через знижену концентрацію вітаміну D у грудному молоці підвищується частота виникнення рахіту. Відзначимо, що задовільний рівень 25(OH)D у другому триместрі вагітності позитивно впливає на його рівень у материнському молоці під час грудного вигодовування [37].

Експериментальними дослідженнями доведено: при низьких концентраціях кальцитріолу як найбільш активної форми вітаміну D у вагітних мишей зменшується кількість потомства жіночої статі, не впливаючи на кількість чоловічої, але вага новонароджених самців, а також довжина деяких кісток їхнього скелета менша від норми [23].

Останні епідеміологічні та експериментальні дослідження показали: низький рівень вітаміну D тісно пов'язаний із надмірним вживанням кофеїновмісних та алкогольних напоїв, недостатньо мінералізованої столової води, курінням, гіподинамією, а можливо й підвищеним рівнем загальної смертності [20]. Експериментально доведено, що статичне магнітне поле індукує гіповітаміноз вітаміну D [23]. У надмірних концентраціях вітамін D (375 мкг/добу) проявляє токсичну дію, що призводить до гіперкальціємії, гіперкальційурії, нефрокальцинозу та кальцифікації.

*Зв'язок вітаміну D зі стоматологічними захворюваннями.* Виникнення стоматологічних патологій, як відомо, тісно пов'язане з багатьма відхиленнями, що відбуваються в окремих органах, тканинах і системах організму. Але фактор кореляційного впливу вітаміну D на різноманітні стоматологічні захворювання ще не достатньо висвітлений у світовій науковій літературі.

Метаболізм кальцію та фосфору має важливий вплив на розвиток і функціонування органів ротової порожнини, найбільше зубів, в яких знаходиться більша частка кальцію. У результаті аліментарного дефіциту кальцію або недостатнього його засвоєння відбувається зниження рівня цього мінералу у крові. Відповідно, компенсаторно активуються системи, що «вимивають» кальцій із кісткової тканини, а також із твердих тканин зубів. Тому залежно від періодів життя в ротовій порожнині можуть відбуватися певні порушення процесів мінералізації зубів тимчасового та постійного прикусу, періоду та послідовності їх прорізування, формування емалі й дентину, що призводить до некаріозної патології чи раннього ураження зубів каріозним процесом.

Дослідження, що здійснені в різних країнах, довели ефективність застосування вітаміну D для зменшення поширеності карієсу [22,24,37]. Окремі публікації свідчать, що рівні вітаміну D у матерів і карієс раннього дитинства в дітей можуть бути взаємопов'язані [30,37,39]. На взаємозв'язок між карієсом і рівнем вітаміну D, можливо, впливає расова генетична приналежність. Зокрема, генетичні дослідження взаємозв'язку рецептора гена вітаміну D – VDR і поширеності карієсу, що здійснені в різних країнах (Чехія та США) не підтверджують цей взаємозв'язок, а науковці Канади, Туреччини і КНР стверджують протилежне [14,18,21,37].

Відомо про здатність вітаміну D знижувати рівень загального холестерину, котрий, як свідчать експериментальні дослідження, негативно впливає на структуру емалі зачатків зубів в ембріонів мишей [24]. Опубліковані результати досліджень показали зв'язок між зниженою щільністю альвеолярної кісткової тканини, остеопоро-

зом, втратою зубів і дефіцитом вітаміну D, який може впливати на ризик розвитку запально-деструктивних захворювань пародонта через вплив на мінеральну щільність кісток або через імуномодулювальні ефекти, а також зумовлювати частіше виникнення остеонекрозів альвеолярних кісток. Це підтверджено й результатами експериментів, що проведені на мавпах і щурах [19,25].

Доведений взаємозв'язок генералізованого пародонтиту та гена вітаміну D –VDR, але китайські вчені стверджують: поліморфізм цього гена не пов'язаний з ризиком виникнення ГП у людей монголоїдної раси [25]. Опубліковано доповіді про можливий вплив вітаміну D на зміни в СОПР з особливим акцентом на аутоімунні захворювання: хронічний рецидивний афтозний стоматит, системний червоний вовчак, анемія Адісона–Бірмера, синдроми Бехчета та Шегрена [39]. Дослідження Спіндера і Ескоти (2014) показали, що дефіцит вітаміну D у ВІЛ-позитивних пацієнтів підвищує ризик перорального кандидозу [16]. Недостатність і дефіцит «сонячного вітаміну» виявили в пацієнтів зі злоякісними пухлинами ротової порожнини, а фізіологічні концентрації вітаміну D відіграють певну роль у процесі їх лікування [8]. Останні наукові праці в галузі зубної імплантології довели вплив вітаміну D, іmobilізованого на титанових імплантатах, на індуковане формування кістки навколо останніх [30,36]. Позитивний вплив «сонячного вітаміну» вивчали і з погляду ендодонтії. Експериментально дослідження свідчать про стимуляцію репаративного дентину після застосування комбінованого засобу, що містив вітамін D, на вічка кореневих каналів молярів у щурів [28].

*Гіпергомоцистеїнемія як предиктор патологічних змін в організмі людини*

*Біологічні аспекти гомоцистеїну.* Гомоцистеїн – сірковмісна, непротеїногенна амінокислота, яка надходить із їжею в незначних кількостях, а в основному утворюється в організмі внаслідок деметилювання незамінної амінокислоти метіоніну. У плазмі крові найбільше (70–80 %) ГЦ знаходиться у білковозв'язаній формі, дещо менша кількість (20–30 %) циркулює у вигляді гомоцистину та дисульфиду гомоцистеїн-цистеїну, близько 1 % перебуває у вільній формі, а найменше (0,3 %) – у формі тіолактону ГЦ.

У нормі вміст ГЦ у крові людей протягом життя різний. До періоду статевого дозрівання рівні гомоцистеїну в різностатевих осіб приблизно однакові (майже 5 мкмоль/л). У період статевого дозрівання рівень ГЦ підвищується до 6–7 мкмоль/л, у жіночому організмі це підвищення менш виражене, ніж у чоловічому. У дорослих людей рівень ГЦ становить 10–11 мкмоль/л, у чоловіків цей показник зазвичай вищий, ніж у жінок. Фізіологічно надалі відбувається поступове підвищення рівня ГЦ, і в чоловіків швидкість цього наростання менша, ніж у жінок. На коливання рівня ГЦ із віком впливає зниження екскреторної функції нирок, і вищі рівні ГЦ у чоловіків пояснюються більшою м'язовою масою тіла [32].

Останніми роками увагу медичної спільноти привертає синдром гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) – підвищення



вмісту в плазмі крові загального ГЦ, що асоціюється з серцево-судинною патологією та нирковою недостатністю. ГГЦ – доволі поширене явище серед населення всіх країн світу. До ГГЦ призводить точкова мутація гена метилентетрагідрофолатредуктази – ферменту, залежного від вітаміну  $B_{12}$ , та інші генетичні вади [1,5]. Часто причиною ГГЦ є вітамінодефіцитні стани, що викликані харчовою або функціональною недостатністю фолієвої кислоти (вітаміну  $B_9$ ), вітамінів  $B_6$ ,  $B_{12}$  та  $B_2$ , коферментні форми яких беруть безпосередню участь у метаболізмі ГЦ. Останні дослідження свідчать, що підвищену схильність до ГГЦ мають курці [10]. Рівень ГЦ збільшується при гіподинамічному способі життя, надмірному вживанні напоїв із високим вмістом кофеїну, що пов'язано зі зміною видільної функції нирок, чи алкоголю [17]. Споживання невеликих кількостей спиртного чи пива може знижувати рівень ГЦ [31]. Застосування деяких медикаментозних препаратів (циклоспорин, сульфасалазин, метотрексат, теofilin, нікотинова кислота) за різними механізмами також спричиняє ГГЦ. Обмін ГЦ вивчають під час генетичних досліджень (наприклад, наявності дефектних генів, що відповідають за обмін ГЦ), прямим визначенням рівня загального ГЦ у плазмі крові або в слині, анкетним методом. Останній метод описаний у роботі японських дослідників і полягає в дослідженні харчування та виявленні недостатності в раціоні продуктів, багатих вітамінами  $B_6$ ,  $B_9$  та  $B_{12}$  [15].

Слід відзначити специфічну реакцію організму на метаболізм ГЦ під час вагітності. Зниження рівня ГЦ в організмі жінки відбувається зазвичай на межі першого й другого триместрів вагітності, що сприяє плацентарному кровообігу. Надалі концентрація ГЦ залишається відносно стабільно низькою. Після пологів рівень ГЦ нормалізується протягом кількох днів. Загалом ГЦ у фізіологічних концентраціях є важливим фактором функціонування живого організму.

*Взаємозв'язок ГГЦ із патологічними станами.* Біохімічною основою патогенетичної дії ГГЦ є порушення процесів метилювання та інших обмінів. Так, гіпометилювання призводить до порушення синтезу адреналіну, креатину, холіну, фосфоліпідів, дезінтоксикаційної функції печінки, дисрегуляції функції білків, нуклеїнових кислот тощо. Крім того, для ГГЦ характерні інші відхилення: активація оксидативного стресу (в результаті аутооксидатції ГЦ), ендотеліальна дисфункція, стимуляція розвитку атеросклерозу, процесів тромбогенезу, порушення обміну сірководню тощо.

Найбільша кількість робіт присвячена зв'язку ГГЦ із серцево-судинною патологією, зокрема атеросклерозом та його ускладненнями: ішемічною хворобою серця, інфарктом міокарда, інсультом, ураженням судин оклюзивного характеру. Сформульовані «гомоцистеїнові парадокси»: якщо у клінічних умовах не завжди простежується зв'язок між ГГЦ і серцево-судинними захворюваннями, то в умовах експерименту висновки однозначні – ГГЦ негативно впливає на функціонування серцево-судинної системи. Досі не з'ясована причина

виникнення ГГЦ при серцево-судинній патології та нирковій недостатності.

Численні наукові дослідження вітчизняних і закордонних учених показали, що ГГЦ асоційована з низкою інших захворювань: цукровим діабетом, псоріазом, остеопорозом, гепатитами, хворобами Альцгеймера і Паркінсона [29] тощо, і кількість таких хвороб постійно збільшується. Патогенетичний механізм виникнення окремих захворювань, як-от цукрового діабету, панкреатиту, гіпертонії, атеросклерозу реалізується через взаємозв'язок ГЦ і сірководню ( $H_2S$ ).  $H_2S$  – це молекула, що існує не довго, але є надзвичайно активним газовим трансмітером. Основними джерелами ендogenous  $H_2S$  у тканинах є L-цистеїн і L-гомоцистеїн. Експериментально встановлено, що підвищення рівня ГЦ у плазмі крові обернено корелює з концентраціями ендogenous  $H_2S$ , який бере участь у процесі розширення судин і передачі нервових імпульсів. Є експериментальні підтвердження особливості метаболізму  $H_2S$  у тварин різної статі з різною насиченістю організму статевими гормонами, а також гендерний вплив ендogenous сірководню на ендотеліальну дисфункцію [33]. Експериментально та клінічно доведено, що підвищення вмісту ГЦ у сироватці крові негативно впливає на мінеральну щільність кісткової тканини (в основному на кальцієво-фосфорний обмін), що призводить до формування локального чи системного сенильного остеопорозу або остеопенічного синдрому кісток тільки опорно-рухового апарату. При таких патологіях визначили взаємозв'язок між ГЦ і інтерлейкінами: підвищені рівні прозапальних цитокінів і гомоцистеїну обернено корелюють з рівнями протизапальних регуляторів. За даними деяких науковців, остеопороз «молодшає», його діагностують навіть у молодих людей обох статей віком 40–45 років [26]. Слід зауважити, що такі зміни відсутні у структурі кісток черепної коробки [32].

Досконалість органістичної та системної структури індивідуума та їх функціонування надалі залежить від стабільності фізіологічних процесів у період внутрішньоутробного розвитку. Тому розуміння процесів метаболізму, зокрема ГЦ пренатального і, безумовно, раннього постнатального періоду є важливою передумовою загального здоров'я людини. ГГЦ – один із маркерів негативного прогнозу перебігу вагітності як для матері, так і для дитини. Під час вагітності підвищені рівні ГЦ зумовлюють виникнення ендотеліальної дисфункції, результатом якої є зниження релаксуючої функції гладких м'язових клітин артеріальних судин, що спричиняє патологічну вазоконстрикцію і, як наслідок, порушення плацентарного кровообігу. Порушення функції плаценти може бути причиною спонтанних абортів, передчасних пологів, народження немовлят із затримкою росту та зі зниженою масою тіла, коли стандартне відхилення ваги новонароджених становить 15–16 % від загальної середньостатистичної норми, та мертвонароджених, дефектів розвитку плода, інші патології вагітних, про які свідчать численні наукові праці в акушерсько-гінекологічній галузі. Поодинокі повідомлення свідчать про

здатність ГЦ впливати на генетичний хромосомний код, що призводить до народження немовлят із синдромом Дауна [39] та іншими спадковими вадами.

*Взаємозв'язок гіпергомоцистеїнемії та патологічних процесів ротової порожнини.* Значенню ГЦ у розвитку конкретних видів патології ротової порожнини присвячена незначна кількість публікацій.

Дуже важливими, але кількісно обмеженими є результати досліджень про генетичний ракурс гіпергомоцистеїнемії. Вивчені поліморфізми в генах MTRR, що кодує фермент метіонін синтазу редуктази і MTR (кодує метіонін синтазу) [23], які беруть участь у метаболізмі гомоцистеїну та відіграють важливу роль в обміні фолієвої кислоти та вітаміну B<sub>12</sub>. Так, алельні зміни в гені MTRR тісно асоціюються з виникненням гострого початкового карієсу тимчасових зубів, а зміни в гені MTR мають сумнівний взаємозв'язок із каріозним процесом [9].

Ще одне генетичне дослідження, що присвячене вивченню карієсу зубів у дітей віком від 3 до 12 років, вивчало кілька нових генів, серед них ACTN2, MPPED2, EDARADD, ERHA7 і ZMPSTE24. Відомо, що поліморфізм гена ACTN2 пов'язаний із серцево-судинними патологіями, що викликані гіпергомоцистеїнемією, а поліморфізм гена MPPED2 порушує зв'язування з іонами деяких металів, зокрема кальцію, також асоційований із ГГЦ. Результати цих досліджень підтверджують функціональну роль змін у геномах ACTN2 і MPPED2 в організації амелобластів під час амелогенезу як тимчасових, так і постійних зубів, першому належить пріоритет.

Не доводять, але і не відкидають факт впливу на розвиток карієсу геномних порушень в алелях генів EDARADD, ERHA7, ZMPSTE24 [40]. З поліморфізмом гена EDARADD тісно пов'язана ектодермальна дисплазія – порушення у внутрішньоутробному періоді тканинних похідних шкірної ектодерми, в тому числі зубів і СОПР, а гени ERHA7 і ZMPSTE24 теж відіграють важливу роль у процесах ембріонального розвитку. Але даних про асоціації останніх із гіпергомоцистеїнемією немає.

Відомо, що в пацієнтів із запально-деструктивними захворюваннями пародонта визначають підвищений вміст ГЦ як у плазмі крові, так і у слині [11,39], особливо в осіб похилого й старечого віку (збільшений у понад 2 рази від норми), що агресивно діє на тканини, знижуючи захисні властивості порожнини рота, й ускладнює перебіг хронічного генералізованого пародонтиту (ХГП) [2,4,6,11,25,39,41,48,49].

На прямий зв'язок ГГЦ із хронічним пародонтитом вказують дослідження інших авторів, які стверджують, що консервативна терапія ХГП, зменшуючи запальний процес у пародонті, супутньо призводить до зниження рівня гомоцистеїну у плазмі крові, слині чи в ротовій рідині. Високі рівні ГЦ у плазмі, сечі та вторинній слині, що викликає гіперсалівацію, наявні у хворих на рецидивний афтозний стоматит і симптоматичний атрофічний глосит, а також при синдромі палаючого рота (один із синонімів глосодинії) [42–45].

Слід зауважити, що сполуки екзогенного сірководню в м'якому зубному нальоті й ендогенного H<sub>2</sub>S з іонами металів призводять до виникнення виразок на яснах при хронічних інтоксикаціях солями ртуті, свинцю чи вісмуту. Сульфід вуглецю є однією із переважних летючих сполук сірки, що вироблені оральними бактеріями. У дослідженнях Йошіди і співавт. (2009, 2010) розроблена та оцінена система виявлення продукування сірководню оральними бактеріями з L-цистеїну за допомогою трихлористого вісмуту, визначено пріоритетну роль у біосинтезі великої кількості токсичного метаболіту H<sub>2</sub>S у ротовій порожнині *Fusobacterium nucleatum* [48,49].

На зв'язок метаболізму ГЦ і функціональних особливостей СОПР вказують дані, що наведені в дослідженнях А. К. Сіберта і співавт. (2017). Дослідники показали, що вітамін B12, доданий у зубну пасту, потрапляє в кровообіг і зменшує рівень гомоцистеїну у плазмі крові [38]. Відомо, що у хворих на плоску форму лейкоплакії рівень гомоцистеїну у крові перевищує норму, а введення в комплексну терапію фолатів ефективно впливає на регенеративний процес у слизовій оболонці ротової порожнини [1].

Наявні відомості про можливу роль ГГЦ у виникненні вроджених краніофасціальних дефектів (розщілин верхньої губи і твердого піднебіння) [12]. При системному червоному вовчаку та хворобі Бехчета, як відомо, виникають патологічні зміни на СОПР, реєструють також гіпергомоцистеїнемію [13,35,39]. Обсерваційні дослідження показують, що гіпергомоцистеїнемія є сильним фактором ризику розвитку остеопорозного руйнування кісток загалом, але не вивчено біологічний механізм впливу гомоцистеїну на кісткову тканину, зокрема щелепи та зуби, що свідчить про необхідність уваги до цих фактів з боку стоматологів.

## Висновки

1. Недостатність вітаміну D і гіпергомоцистеїнемія викликають в організмі чималу кількість метаболічних відхилень, які є можливою причиною низки захворювань органів ротової порожнини.

2. Імовірно, вплив змін у статусі вітаміну D на стоматологічну патологію пояснюється передусім порушенням фосфорно-кальцієвого обміну, в тому числі генетичного генезу, а також пригніченням процесів імунітету.

3. Вплив гіпергомоцистеїнемії на патогенез захворювань органів ротової порожнини може бути пов'язаний з дисрегуляцією генетичних процесів, оксидативним стресом, остеопорозом та ендотеліальною дисфункцією, що характерні для цього стану.

4. Загалом значення обох факторів – недостатності вітаміну D і гіпергомоцистеїнемії – в патології окремих органів порожнини рота, нозологічних форм і відповідних механізмів висвітлено в фаховій літературі недостатньо. Дані про участь у патогенезі стоматологічних захворювань одночасно обох факторів взагалі відсутні.

**Перспективи подальших досліджень.** Необхідно вивчати цю проблему надалі, розглядаючи біохімічні, біофізичні, морфологічні, молекулярно-генетичні та клініко-епідеміологічні аспекти. Реалізація таких досліджень сприятиме забезпеченню стоматологічного здоров'я людини.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** author has no conflict of interest to declare.

**Відомості про автора:**

Кутельмах О. І., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

**Сведения об авторе:**

Кутельмах О. И., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтической стоматологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

**Information about author:**

Kutelmakh O. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

**Список літератури**

[1] Дементьева Е.А. Эффективность применения фолатов в комплексном лечении больных с плоской формой лейкоплакии слизистой оболочки рта : автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. 14.00.21 / Е.А. Дементьева. – Омск, 2009. – 34 с.

[2] Витамин D и его роль в развитии стоматологических заболеваний (обзорная статья) / И.В. Фирсова, Е.А. Мокрова, Б.В. Заводовский, Ю.А. Македонова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №6. – С. 34–39.

[3] Prognostic value of homocysteine and vitamin D for patients with ischemic heart disease and multifocal atherosclerosis / O.S. Nykonenko, K.O. Chmul, A.O. Nykonenko, et al. // Запорожский медицинский журнал. – 2018. – №1. – С. 31–35.

[4] Малевич М.С. Состояние гуморальных защитных систем при хроническом генерализованном пародонтите у людей пожилого возраста : автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. / М.С. Малевич. – Чита, 2013. – 41 с.

[5] Метаболізм гомоцистеїну та його роль у патології / О.О. Пентюк, М.Б. Луцюк, І.І. Андрушко та ін. // Український біохімічний журнал. – 2003. – №75(1). – С. 5–17.

[6] Пинелис Ю.И. Патогенетические механизмы хронического генерализованного пародонтита у больных пожилого и старческого возраста : автореф. дис. на соискание ученой степени д.мед.на. / Ю.И. Пинелис. – Чита, 2013. – 41 с.

[7] Дефіцит та недостатність вітаміну D в жителів України / В. Поворознюк, Н. Балацька, В. Муц, О.А. Вдовіна // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2011. – №4(04). – С. 16–23.

[8] 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. Sonkar, et al. // Contemp. Oncol. – 2017. – Vol. 21. – №2. – P. 145–151.

[9] A polymorphism in the MTRR gene is associated with early childhood caries and underweight / L. Antunes, C. Machado, A. Couto, et al. // Caries Res. – 2017. – Vol. 51. – Issue 2. – P. 102–108.

[10] Comparison between homocysteine, fibrinogen, PT, PTT, INR and CRP in male smokers with/without addiction to opium / N. Azdaki, M. Zardast, G. Anani-Sarab, et al. // Addict Health. – 2017. – Vol. 9. – Issue 1. – P. 17–23.

[11] Bhardwaj S. Effect of non-surgical periodontal therapy on plasma homocysteine levels in Indian population with chronic periodontitis / S. Bhardwaj, M. Prabhuj, B. Karthikeyan // J. Clin. Periodontol. – 2015. – Vol. 42. – Issue 3. – P. 221–227.

[12] Maternal biomarkers of methylation status and non-syndromic orofacial cleft risk: a meta-analysis / R. Blanco, A. Colombo, R. Pardo, et al. // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2016. – Vol. 45. – Issue 11. –

P. 1323–1332

[13] Endothelial dysfunction and altered coagulation as mediators of thromboembolism in behçet disease / N. Butta, I. Fernández-Bello, J. López-Longo, V.Z. Jiménez-Yuste // Semin. Thromb. Hemost. – 2015. – Vol. 41. – Issue 6. – P. 621–628.

[14] The Role of Vitamin D receptor polymorphisms on dental caries / D. Cogulu, H. Onay, Y. Ozdemir, et al. // Clin. Pediatr. Dent. – 2016. – Vol. 40. – Issue 3. – P. 211–214.

[15] Dietary folate and vitamin b6 and B12 intake in relation to mortality from cardiovascular diseases study / R. Cui, H. Iso, C. Date, et al. // Stroke. – 2010. – Vol. 41. – Issue 6. – P. 1285–1289.

[16] Escota G. Vitamin D and calcium abnormalities in the HIV-infected population / G. Escota, S. Cross, W. Powderly // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. – 2014. – Vol. 43. – Issue 3. – P. 743–767.

[17] Gokcen B. Coffee consumption and disease correlations / B. Gökçen, N. Şanlıer // Crit. Rev. Food. Sci. Nutr. – 2017. – 30 August. – P. 1–13.

[18] Association of vitamin D and dental caries in children: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006 / K. Herzog, J. Scott, P. Hujoel, et al. // Am. Dent. Assoc. – 2016. – Vol. 147. – Issue 6. – P. 413–420.

[19] Equilibrium-dependent bisphosphonate interaction with crystalline bone mineral explains anti-resorptive pharmacokinetics and prevalence of osteonecrosis of the jaw in rats / A. Hokugo, S. Sun, S. Park, et al. // Bone. – 2013. – Vol. 53. – Issue 1. – P. 59–68.

[20] Holick M. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis / M. Holick, S. Spindel, R. Hamill // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2017. – Vol. 18. – Issue 2. – P. 153–165.

[21] Vitamin D receptor taqi gene polymorphism and dental caries in Czech children / L. Izakovicova Holla, P. Borilova Linhartova, J. Kastovsky, et al. // Caries. Res. – 2017. – Vol. 51. – Issue 1. – P. 7–11.

[22] Hujoel P.P. Vitamin D and dental caries in controlled clinical trials: systematic review and meta-analysis / P.P. Hujoel // Nutrition reviews. – 2013. – Vol. 71. – Issue 2. – P. 88–97.

[23] Kriebitzsch C. 1,25-dihydroxyvitamin D3 influences cellular homocysteine levels in murine preosteoblastic MC3T3-E1 cells by direct regulation of cystathionine β-synthase / C. Kriebitzsch, L. Verlinden, G. Eelen // Bone Miner. Res. – 2011. – Vol. 26. – Issue 12. – P. 2991–3000.

[24] Elevated serum 25(OH)-vitamin D levels are negatively correlated with molar-incisor hypomineralization / J. Kühnisch, E. Thiering, J. Kratzsch, et al. // Dent. Res. – 2015. – Vol. 94. – Issue 2. – P. 381–387.

[25] Vitamin D-binding protein expression in healthy tooth and in periodontium: an experimental study both in monkeys in vivo and in humans in vitro / W. Li, W. Zhu, J. Hou, H. Meng // Periodontol. Res. – 2017. – Vol. 52. – Issue 4. – P. 755–760.

[26] Plasma B vitamins, homocysteine, and their relation with bone loss and hip fracture in elderly men and women / R. McLean, P. Jacques, J. Selhub, et al. // Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93. – Issue 6. – P. 2206–2212.

[27] Mishra V. Vitamin B12 and vitamin D deficiencies: an unusual cause of Fever, severe hemolytic anemia and thrombocytopenia / V. Mishra, R. Harbada, A. Sharma // Family Med. Prim. Care. – 2015. – Vol. 4. – Issue 1. – P. 145–148.

[28] A histological comparison of a new pulp capping material and mineral trioxide aggregate in rat molars / F. Moazzami, Y. Ghahramani, A. Tamaddon, et al. // Iran. Endodon. – 2014. – Vol. 9. – Issue 1. – P. 50–55.

[29] Vitamin D, homocysteine, and folate in subcortical vascular dementia and Alzheimer dementia / R. Moretti, P. Caruso, M. Dal, et al. // Front. Aging. Neurosci. – 2017. – Vol. 9. – P. 169.

[30] Regulation of Osteoblast Differentiation by Acid-Etched and/or Grit-Blasted Titanium Substrate Topography is Enhanced by 1,25(OH)2D3 in a Sex-Dependent Manner / R. Olivares-Navarrete, S. Hyzy, B. Boyan, Z. Schwartz // Biomed. Res. Int. – 2015. – Vol. 2015. – P. 365014.

[31] Benefits of moderate beer consumption at different stages of life of women / T. Pérez Medina, N. de Argila Fernández-Durán, A. Pereira Sánchez, L. Serrano González // Nutr. Hosp. – 2015. – Vol. 32. – Suppl 1. – P. 32–34.

[32] The effect of serum 25-hydroxyvitamin D on elevated homocysteine concentrations in participants of a preventive health program / T. Pham, J. Ekwari, S. Mastroeni, et al. // Plos. One. – 2016. – Vol. 11. – Issue 8. – e0161368.

[33] Selenium inhibits homocysteine-induced endothelial dysfunction and apoptosis via activation of AKT / H. Ren, J. Mu, J. Ma, et al. // Cell.



- Physiol. Biochem. – 2016. – Vol. 38. – Issue 3. – P. 871–882.
- [34] Vitamin D supplementation and antibacterial immune responses in adolescents and young adults with HIV/AIDS / R.F. Chun, N.Q. Liu, T. Lee, et al. // *Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2015. – Vol. 148. – P. 290–297.
- [35] Association between low 25-hydroxyvitamin D, insulin resistance and arterial stiffness in nondiabetic women with systemic lupus erythematosus / J. Sabio, J. Vargas-Hitos, J. Martínez-Bordonado, et al. // *Lupus.* – 2015. – Vol. 24. – Issue 2. – P. 155–163.
- [36] Topical applications of vitamin D on implant surface for bone-to-implant contact enhance: a pilot study in dogs part II / O. Salomó-Col, J. Maté-Sánchez de Val, M. Ramírez-Fernandez, et al. // *Clin. Oral. Implants. Res.* – 2016. – Vol. 27. – Issue 7. – P. 896–903.
- [37] Prenatal vitamin D and dental caries in infants / R. Schroth, C. Lavelle, R. Tate, et al. // *Pediatrics.* – 2014. – Vol. 133. – Issue 5. – e1277–84.
- [38] Vitamin B-12-fortified toothpaste improves vitamin status in vegans: a 12-wk randomized placebo-controlled study / A. Siebert, R. Obeid, S. Weder, et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2017. – Vol. 105. – Issue 3. – P. 618–625.
- [39] Slebioda Z. Vitamin D and its relevance in the etiopathogenesis of oral cavity / Z. Slebioda, E. Szponar, B. Dorocka-Bobkowska // *Diseases Arch. Immunol. Ther. Exp.* – 2016. – Vol. 64. – Issue 5. – P. 385–97.
- [40] Genetic association of MPPED2 and ACTN2 with dental caries / B. Stanley, E. Feingold, M. Cooper, et al. // *Dent. Res.* – 2014. – Vol. 93. – №7. – P. 626–632.
- [41] Stein S. Re-evaluating the role of vitamin D in the periodontium / S. Stein, D. Tipton, R. Livada // *Periodontal. Res.* – 2014. – Vol. 49. – Issue 5. – P. 545–553.
- [42] Significant reduction of homocysteine level with multiple B vitamins in atrophic glossitis patients / A. Sun, Y.P. Wang, H.P. Lin, et al. // *Oral Dis.* – 2013. – Vol. 19. – Issue 5. – P. 519–524.
- [43] Significant reduction of serum homocysteine level and oral symptoms after different vitamin-supplement treatments in patients with burning mouth syndrome / A. Sun, H. Lin, Y. Wang, et al. // *J. Oral Pathol. Med.* – 2013. – Vol. 42. – Issue 6. – P. 474–479.
- [44] Significant association of deficiency of hemoglobin, iron and vitamin B12, high homocysteine level, and gastric parietal cell antibody positivity with atrophic glossitis / A. Sun, H.P. Lin, Y.P. Wang, C.P. Chiang // *Journal of Oral Pathology & Medicine.* – 2012. – Vol. 41. – Issue 6. – P. 500–504.
- [45] Significant reduction of homocysteine level with multiple B vitamins in atrophic glossitis patients / A. Sun, H. Lin, Y. Wang, et al. // *Oral Dis.* – 2013. – Vol. 19. – Issue 5. – P. 519–524.
- [46] Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease: bi-directional Mendelian randomization analysis / N. Wang, C. Chen, L. Zhao, et al. // *EBioMedicine.* – 2018. – Vol. 28. – P. 187–193.
- [47] Vitamin D deficiency and its relationship with endothelial dysfunction in patients with early Parkinson's disease / J. Yoon, D. Park, S. Yong, et al. // *Neural. Transm.* – 2015. – Vol. 122. – Issue 12. – P. 1685–1691.
- [48] Hydrogen sulfide production from cysteine and homocysteine by periodontal and oral bacteria / A. Yoshida, M. Yoshimura, N. Ohara, et al. // *Periodontol.* – 2009. – Vol. 80. – Issue 11. – P. 1845–1851.
- [49] Production of hydrogen sulfide by two enzymes associated with biosynthesis of homocysteine and lanthionine in *Fusobacterium nucleatum* subsp. *nucleatum* ATCC 25586 / Y. Yoshida, S. Ito, M. Kamo, et al. // *Microbiology.* – 2010. – Vol. 156. – Issue 7. – P. 2260–2269.
- References**
- [1] Dement'yeva, E. A. (2009). *E'fektivnost' primeneniya folatov v kompleksnom lechenii bol'nykh s ploskoj formoj lejokoplakii slizistoj obolochki rta* (Avtoref. dis...kand. med. nauk) [Efficiency of application of folates in the complex treatment of patients with flatform of leukoplakia of the mucous membrane of the mouth]. (Extended abstract of candidate's thesis). Omsk. [in Russian].
- [2] Firsova, I. V., Mokrova, E. A., Zavadovsky, B. V., & Makedonova, Y. A. (2014). Vitamin D i ego rol' v razvitiu stomatologicheskikh zabolovanij (obzornaya stat'ya) [Vitamin D and its role in the development of dental diseases (review article)]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [in Russian].
- [3] Nykonenko, O. S., Chmul, K. O., Nykonenko, A. O., Osaulenko, V. V., & Efimenko, N. F. (2018). Prognostic value of homocysteine and vitamin D for patients with ischemic heart disease and multifocal atherosclerosis. *Zaporozhye medical journal*, 1 doi: 10.14739/2310-1210.2018.1.121880 [in Russian].
- [4] Malezhik, M. S. (2013). *Sostoyaniye gumoral'nykh zaschitnykh sistem pri khronicheskom generalisovanom parodontite v ludej pozhylogo vozrasta* (Avtoref. dis...kand. med. nauk) [The state of humoral defense systems in chronic generalized periodontitis in elderly people]. (Extended abstract of candidate's thesis). Chita. [in Russian].
- [5] Pentiuik, O. O., Lutsiuk, M. B., Andrushko, I. I., & Postovitenko, K. P. (2003). *Metabolizm homotsysteinu ta yoho rol u patolohii* [Metabolism of homocysteine and its role in pathology]. *Ukrainskyi biokhimichnyi zhurnal*, 75(1), 5–17. [in Ukrainian].
- [6] Pinelis, Yu. I. (2013). *Patogeneticheskie mekhanizmy khronicheskogo generalisovanogo parodontita u bol'nykh pozhylogo i starcheskogo vozrasta* (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Pathogenetic mechanisms of chronic generalized periodontitis in elderly and senile patients Dr. med. sci. diss.]. Chita. [in Russian].
- [7] Povorozniuk, V. V., Balatska, N. I., Muz, V. Y., & Vdovina, O. A. (2011). Defitsyt ta nedostatnist vitamina D v zhyteliv Ukrainy [Deficiency and vitamin D deficiency in Ukraine]. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik*, 4(04), 16–23. [in Ukrainian].
- [8] Anand, A., Singh, S., Sonkar, A., Husain, N., Singh, K., Singh, S., & Kushwaha, K. (2017). 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. *Contemporary Oncology*, 21(2), 145–151. doi: 10.5114/wo.2017.68623
- [9] Antunes, L. A., Machado, C. M., Couto, A. C., Lopes, L. B., Sena, F. C., Abreu, F. V., et al. (2017). A polymorphism in the MTRR gene is associated with early childhood caries and underweight. *Caries Res*, 51(2), 102–108. doi: 10.1159/000451037.
- [10] Azdaki, N., Zardast, M., Anani-Sarab, G., Abdorrazaghaejad, H., Ghasemian, M. R., & Saburi A. (2017). Comparison between Homocysteine, Fibrinogen, PT, PTT, INR and CRP in Male Smokers with/without Addiction to Opium. *Addict Health*, 9(1), 17–23.
- [11] Bhardwaj, S., Prabhuji, M., & Karthikeyan, V. (2015). Effect of non-surgical periodontal therapy on plasma homocysteine levels in Indian population with chronic periodontitis: a pilot study. *Journal of clinical periodontology*, 42(3), 221–227. doi: 10.1111/jcpe.12374
- [12] Blanco, R., Colombo, A., Pardo, R., & Suazo, J. (2016). Maternal biomarkers of methylation status and non-syndromic orofacial cleft risk: a meta-analysis. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 45(11), 1323–1332. doi: 10.1016/j.ijom.2016.06.011
- [13] Butta, N. V., Fernández-Bello, I. S., López-Longo, F. J., & Jiménez-Yuste, V. Z. (2015). Endothelial dysfunction and altered coagulation as mediators of thromboembolism in Behçet disease. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 41(06), 621–628. doi: 10.1055/s-0035-155672.
- [14] Cogulu, D., Onay, H., Ozdemir, Y., Aslan, G., Ozkinay, F., & Eronat, C. (2016). The role of vitamin D receptor polymorphisms on dental caries. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 40(3), 211–214. doi: 10.17796/1053-4628-40.3.211
- [15] Cui, R., Iso, H., Date, C., Kikuchi, S., & Tamakoshi, A. (2010). Dietary folate and vitamin B6 and B12 intake in relation to mortality from cardiovascular diseases: Japan collaborative cohort study. *Stroke*, 41(6), 1285–1289. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.578906
- [16] Escota, G. V., Cross, S. D., & Powderly, W. G. (2014). Vitamin D and calcium abnormalities in the HIV-infected population. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 43(3), 743–767. doi: 10.1016/j.ecl.2014.05.005
- [17] Gökçen, B. B., & Şanlıer, N. E. (2017). Coffee consumption and disease correlations. *Critical reviews in food science and nutrition*, 1–13. doi: 10.1080/10408398.2017.1369391
- [18] Herzog, K., Scott, J. M., Huijkel, P. G., & Seminario, A. L. (2016). Association of vitamin D and dental caries in children: findings from the National Health and nutrition examination survey, 2005–2006. *The Journal of the American Dental Association*, 147(6), 413–420. doi: 10.1016/j.adaj.2015.12.013
- [19] Hokugo, A., Sun, S., Park, S., McKenna, C. E., & Nishimura, I. (2013). Equilibrium-dependent bisphosphonate interaction with crystalline bone mineral explains anti-resorptive pharmacokinetics and prevalence of osteonecrosis of the jaw in rats. *Bone*, 53(1), 59–68. doi: 10.1016/j.bone.2012.11.030
- [20] Holick M. F. (2017). The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 18(2), 153–165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1
- [21] Izakovicova Holla, L., Borilova Linhartova, P., Kastovsky, J., Bartosova, M., Musilova, K., Kukla, L., & Kukletova, M. (2017). Vitamin D receptor TaqI gene polymorphism and dental caries in Czech children.



- Caries research*, 51(1), 7–11. doi: 10.1159/000452635
- [22] Hujoel, P. P. (2013). Vitamin D and dental caries in controlled clinical trials: systematic review and meta-analysis. *Nutrition reviews*, 71(2), 88–97. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00544.x
- [23] Kriebitzsch, C., Verlinden, L., Eelen, G., van Schoor, N., Swart, K., Lips, P., et al. (2011). 1,25-dihydroxyvitamin D3 influences cellular homocysteine levels in murine preosteoblastic MC3T3-E1 cells by direct regulation of cystathionine  $\beta$ -synthase. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(12), 2991–3000. doi: 10.1002/jbmr.493
- [24] Kühnisch, J., Thiering, E., Kratzsch, J., Heinrich-Weltzien, R., Hickel, R., Heinrich, J., et al. (2015). Elevated serum 25 (OH)-vitamin D levels are negatively correlated with molar-incisor hypomineralization. *Journal of dental research*, 94(2), 381–387. doi: 10.1177/0022034514561657
- [25] Li, W., Zhu, W., Hou, J., & Meng, H. (2017). Vitamin D-binding protein expression in healthy tooth and periodontium: an experimental study both in monkeys in vivo and in humans in vitro. *Journal of periodontal research*, 52(4), 755–760. doi: 10.1111/jre.12445
- [26] McLean, R. R., Jacques, P. F., Selhub, J. F., Fredman, L. F., Tucker, K. L., Samelson, E. J., et al. (2008). Plasma B vitamins, homocysteine, and their relation with bone loss and hip fracture in elderly men and women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(6), 2206–12. doi: 10.1210/jc.2007-2710
- [27] Mishra, V. A., Harbada, R. E., & Sharma, A. S. (2015). Vitamin B12 and vitamin d deficiencies: an unusual cause of Fever, severe hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Journal of family medicine and primary care*, 4(1), 145–148. doi: 10.4103/2249-4863.152276
- [28] Moazzami, F., Ghahramani, Y., Tamaddon, A., Nazhavani, A., & Adl, A. (2014). A histological comparison of a new pulp capping material and mineral trioxide aggregate in rat molars. *Iranian endodontic journal*, 9(1), 50–5.
- [29] Moretti, R., Caruso, P., Dal Ben, M., Conti, C., Gazzin, S., & Tiri-belli, C. (2017). Vitamin D, homocysteine, and folate in subcortical vascular dementia and Alzheimer dementia. *Frontiers in aging neuroscience*, 9, 169. doi: 10.3389/fnagi.2017.00169
- [30] Olivares-Navarrete, R., Hyzy, S. L., Boyan, B. D., & Schwartz, Z. (2015). Regulation of osteoblast differentiation by acid-etched and/or grit-blasted titanium substrate topography is enhanced by 1,25 (oh) 2d3 in a sex-dependent manner. *BioMed research international*, 2015, 365014. doi: 10.1155/2015/365014
- [31] Pérez Medina, T., de Argila Fernández-Durán, N., Pereira Sánchez, A., & Serrano González, L. (2015). Benefits of moderate beer consumption at different stages of life of women. *Nutricion hospitalaria*, 32(1), 32–34. doi: 10.3305/nh.2015.32.sup1.9476
- [32] Pham, T. M., Ekwaru, J. P., Mastroeni, S. S., Mastroeni, M. F., Loehr, S. A., & Veugelers, P. J. (2016). The Effect of Serum 25-Hydroxyvitamin D on Elevated Homocysteine Concentrations in Participants of a Preventive Health Program. *PloS One*, 11(8), e0161368. doi: 10.1371/journal.pone.0161368
- [33] Ren, H., Mu, J., Ma, J., Gong, J., Li, J., Wang, J., et al. (2016). Selenium inhibits homocysteine-induced endothelial dysfunction and apoptosis via activation of AKT. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 38(3), 871–882. doi: 10.1159/000443041
- [34] Chun, R. F., Liu, N. Q., Lee, T., Schall, J. I., Denburg, M. R., Rutstein, R. M., et al. (2015). Vitamin D supplementation and anti-bacterial immune responses in adolescents and young adults with HIV/AIDS. *J Steroid Biochem Mol Biol.*, 148, 290–7. doi: 10.1016/j.jsmb.2014.07.013
- [35] Sabio, J. M., Vargas-Hitos, J. A., Martínez-Bordonado, J., Navarrete-Navarrete, N. V., Díaz-Chamorro, A. A., Olvera-Porcel, C. A., et al. (2015). Association between low 25-hydroxyvitamin D, insulin resistance and arterial stiffness in nondiabetic women with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 24(2), 155–63. doi: 10.1177/0961203314551811
- [36] Salomé-Coll, O. A., Maté-Sánchez de Val, J. E., Ramírez-Fernandez, M. P., Hernández-Alfaro, F. Q., Gargallo-Albiol, J. D., & Calvo-Guirado, J. L. (2016). Topical applications of vitamin D on implant surface for bone-to-implant contact enhance: a pilot study in dogs part II. *Clinical oral implants research*, 27(7), 896–903. doi: 10.1111/clr.12707
- [37] Schroth, R. J., Lavelle, C., Tate, R., Bruce, S., Billings, R. J., & Mofatt, M. E. (2014). Prenatal vitamin D and dental caries in infants. *Pediatrics*, 133(5), e1277–84. doi: 10.1542/peds.2013-2215
- [38] Siebert, A. K., Obeid, R., Weder, S., Awwad, H., Sputtek, A., Geisel, J., & Keller, M. (2017). Vitamin B<sub>12</sub>-fortified toothpaste improves vitamin status in vegans: a 12-wk randomized placebo-controlled study. *Am J Clin Nutr.*, 105(3), 618–625. doi: 10.3945/ajcn.116.141978
- [39] Ślebioda, Z., Szponar, E., & Dorocka-Bobkowska, B. (2016). Vitamin D and its relevance in the etiopathogenesis of oral cavity diseases. *Archivum immunologiae et therapiiae experimentalis*, 64(5), 385–97. doi: 10.1007/s00005-016-0384-z
- [40] Stanley, B. O., Feingold, E. C., Cooper, M. G., Vanyukov, M. M., Maher, B. S., Slayton, R. L., et al. (2014). Genetic association of MPPED2 and ACTN2 with dental caries. *Journal of dental research*, 93(7), 626–632. doi: 10.1177/0022034514534688
- [41] Stein, S. H., Livada, R. R., & Tipton, D. A. (2014). Re-evaluating the role of vitamin D in the periodontium. *Journal of periodontal research*, 49(5), 545–553. doi: 10.1111/jre.12149
- [42] Sun, A., Wang, Y. P., Lin, H. P., Chen, H. M., Cheng, S. J., & Chiang, C. P. (2013). Significant reduction of homocysteine level with multiple B vitamins in atrophic glossitis patients. *Oral Dis.*, 19(5), 519–24. doi: 10.1111/odi.12035
- [43] Sun, A. T., Lin, H. P., Wang, Y. P., Chen, H. M., Cheng, S. J., & Chiang, C. P. (2013). Significant reduction of serum homocysteine level and oral symptoms after different vitamin-supplement treatments in patients with burning mouth syndrome. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 42(6), 474–9. doi: 10.1111/jop.12043
- [44] Sun, A., Lin, H. P., Wang, Y. P., & Chiang, C. P. (2012). Significant association of deficiency of hemoglobin, iron and vitamin B12, high homocysteine level, and gastric parietal cell antibody positivity with atrophic glossitis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 41(6), 500–504. doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01122.x
- [45] Sun, A., Wang, Y. P., Lin, H. P., Chen, H. M., Cheng, S. J., & Chiang, C. P. (2013). Significant reduction of homocysteine level with multiple B vitamins in atrophic glossitis patients. *Oral diseases*, 19(5), 519–524. doi: 10.1111/odi.12035
- [46] Wang, N., Chen, C., Zhao, L., Chen, Y., Han, B., Xia, F., et al. (2018). Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease: bi-directional Mendelian randomization analysis. *EBioMedicine*, 28, 187–193. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.12.027
- [47] Yoon, J. H., Park, D. K., Yong, S. W., & Hong, J. M. (2015). Vitamin D deficiency and its relationship with endothelial dysfunction in patients with early Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 122(12), 1685–1691. doi: 10.1007/s00702-015-1452-y
- [48] Yoshida, A., Yoshimura, M., Ohara, N., Yoshimura, S., Nagashima, S., Takehara, T., & Nakayama, K. (2009). Hydrogen sulfide production from cysteine and homocysteine by periodontal and oral bacteria. *Journal of periodontology*, 80(11), 1845–1851. doi: 10.1902/jop.2009.090012
- [49] Yoshida, Y., Ito, S., Kamo, M., Kezuka, Y., Tamura, H., Kunimatsu, K., & Kato, H. (2010). Production of hydrogen sulfide by two enzymes associated with biosynthesis of homocysteine and lantionine in *Fusobacterium nucleatum* subsp. *nucleatum* ATCC 25586. *Microbiology*, 156(7), 2260–2269. doi: 10.1099/mic.0.039180-0