

DOI: 10.37988/1811-153X_2023_3_20

[А.С. Куликов,](#)к.м.н., ассистент кафедры стоматологии
ФПМК и ДПО[С.И. Жадько,](#)д.м.н., профессор, зав. кафедрой
ортопедической стоматологии[М.А. Кривенцов,](#)д.м.н., доцент, зав. кафедрой
патологической анатомии с секционным
курсомКрымский федеральный университет
им В.И. Вернадского,
295006, Симферополь, Россия

Реферат. Пародонтит как сложное и многофакторное заболевание с нелинейным характером прогрессирования и диспропорциональным иммунным ответом остается актуальной проблемой в стоматологии, в том числе в направлении поиска новых высокоэффективных методов коррекции и профилактики, включая патогенетически обоснованные подходы модуляции иммунного ответа организма. В обзоре литературы представлены современные ключевые патогенетические звенья и наиболее значимые, вовлеченные в реализацию поражения пародонта клеточные субпопуляции, с соответствующими потенциальными точками приложения лиганд-ассоциированной активации рецепторов витамина D. Имеющиеся в литературе данные указывают на выраженный противовоспалительный вектор эффектов витамина D и его аналогов, характеризующийся подавлением разрушения E-кадгериновых контактов кератиноцитов, индукцией поляризации клеток моноцитарно-макрофагального ряда в сторону противовоспалительного M2-фенотипа, стимуляцией сдвига в балансе Th1/Th2-клеток в сторону T-хелперов 2-го типа, а в балансе Th17/Treg — в сторону регуляторных T-лимфоцитов. Представленные данные ряда клинических исследований и метаанализов указывают на наличие статистически достоверно более низких уровней 25-гидроксивитамина D в крови у пациентов с хроническим пародонтитом по сравнению со здоровыми пациентами контрольных групп, хотя

данные исследования характеризуются значительной гетерогенностью и вариабельностью. **Заключение.** Имеющиеся в литературе данные указывают на наличие нескольких ключевых потенциальных точек приложения эффектов лиганд-ассоциированной активации рецепторов витамина D при пародонтите, объединенных общим противовоспалительным вектором иммуномодуляции и затрагивающих систему как неспецифического, так и адаптивного иммунного ответа. Существующие предпосылки диктуют необходимость проведения дополнительных экспериментальных и клинических исследований, направленных на выявление закономерностей изменения иммунной реактивности непосредственно в пародонте в условиях применения витамина D.

Ключевые слова: пародонтит, патогенез, витамин D, воспаление

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Куликов А.С., Жадько С.И., Кривенцов М.А. Современные представления о патогенетических факторах развития пародонтита и потенциальных эффектах лиганд-ассоциированной активации рецепторов витамина D: обзор зарубежной литературы. — *Клиническая стоматология*. — 2023; 26 (3): 20—29. DOI: 10.37988/1811-153X_2023_3_20

[A.S. Kulikov,](#)PhD in Medical Sciences, assistant
at the Dentistry Department[S.I. Zhad'ko,](#)PhD in Medical Sciences, full professor
of the Prosthodontics Department[M.A. Kriventsov](#)PhD in Medical Sciences, associate professor
and head of the Pathological anatomy
DepartmentCrimean Federal University,
295006, Simferopol, Russia

Current views on pathogenetic factors of periodontitis development and potential effects of ligand-associated activation of vitamin D receptors: literature review

Abstract. Periodontitis, as a complex and multifactorial disease with a non-linear nature of progression and an imbalanced immune response, continues to be an urgent problem in dentistry, as well as the searching strategy for new highly effective methods of correction and prevention, including pathogenetically reasonable approaches to modulate the body's immune response. The literature review presents modern key pathogenetic links and the most significant cellular subpopulations involved with the corresponding potential targets of vitamin D application. The available literature data indicate a pronounced anti-inflammatory vector of effects of vitamin D and its analogs, characterized by suppression of the destruction of E-cadherin contacts of keratinocytes, induction of polarization of monocytic and macrophageal cells towards the anti-inflammatory M2 phenotype, stimulation of a shift in the balance of Th1/Th2 cells towards T-helpers of the 2nd type, and in the balance of Th17/Treg towards regulatory T-lymphocytes.

The presented data from a number of clinical studies and meta-analyses demonstrate the presence of statistically significantly lower blood levels of 25-hydroxyvitamin D in patients with chronic periodontitis compared with healthy controls, although these studies are characterized by significant heterogeneity and variability. **Conclusion.** The available literature data indicate the presence of several key potential points of application of the effects of ligand-associated activation of vitamin D receptors in periodontitis, united by a common anti-inflammatory immunomodulation and affecting both nonspecific and adaptive immune responses. The existing prerequisites dictate the need for additional, both experimental and clinical studies aimed at identifying patterns

of changes in immune reactivity directly in the periodontium under the conditions of vitamin D application.

Key words: periodontitis, pathogenesis, vitamin D, inflammation

FOR CITATION:

Kulikov A.S., Zhad'ko S.I., Kriventsov M.A. Current views on pathogenetic factors of periodontitis development and potential effects of ligand-associated activation of vitamin D receptors: literature review. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2023; 26 (3): 20—29 (In Russian). DOI: 10.37988/1811-153X_2023_3_20

ВВЕДЕНИЕ

В 1920-х гг. результатом изучения рахита стало открытие жирорастворимого стероидного гормона, известного как витамин D (кальциферол) [1]. Под воздействием ультрафиолетового света В (УФ-В) в коже посредством фотохимической реакции происходит превращение предшественника витамина D (7-дегидрохолестерола) в витамин D₃ (холекальциферол). Помимо этого, тогда как витамин D₃ является естественной формой для человека и животных, в грибах, дрожжах и продуктах растительного происхождения содержится витамин D₂ (эргокальциферол), и термин «витамин D», как правило, распространяется на оба этих соединения (D₂ и D₃). В печени витамин D превращается в активный метаболит — 25-гидроксивитамин D [25(OH)D или кальцитриол], который является наиболее распространенным и широко используемым биомаркером уровня витамина D в сыворотке крови [2].

Поскольку витамин D и его метаболиты являются липофильными соединениями, в крови они связываются с транспортными белками, такими как белок, связывающий витамин D. В последующем, преимущественно в почках, 25(OH)D превращается в активную форму 1,25(OH)₂D₃ (кальцитриол), который выполняет несколько эндокринных функций и характеризуется плейотропным действием, включая транспорт и абсорбцию кальция, метаболизм костной ткани, регуляцию артериального давления, секреции инсулина и т.д. Помимо этого, кальцитриол обладает рядом ауто- и паракринных эффектов, оказывая влияние на гуморальный и клеточный иммунный ответ, пролиферацию и дифференцировку клеток, реализуя свои эффекты посредством связывания со специфическим ядерным рецептором витамина D (VDR), который, в свою очередь, выступает не только в качестве непосредственного эффектора, но и в качестве ключевого фактора транскрипции множества генов [3]. Таким образом, витамин D играет фундаментальную роль в поддержании гомеостаза, в том числе иммунного [4].

В соответствии с международными рекомендациями и по мнению большинства исследователей, дефицит витамина D обычно определяется как значение 25(OH)D <30 нг/мл (75 нмоль/л) [5]. Дефицит витамина D представляет собой проблему общественного

здоровья особой важности, поскольку, по разным оценкам, данное состояние затрагивает более 1 млрд человек во всем мире. При этом недостаточность или субклинический дефицит витамина D может охватывать до 50% всего населения мира [6], а в особых популяциях, включая пожилых лиц, пациентов с хроническими заболеваниями, беременных женщин — вплоть до 80–90% [7]. При этом общие факторы, которые способствуют низкому уровню витамина D, включают снижение его потребления с пищей, ограниченный уровень инсоляции, снижение уровня эндогенного синтеза и метаболизма в результате патологических изменений со стороны кожи, печени или почек [8]. Такие факторы, как пожилой возраст, ожирение, нарушения метаболизма жиров, представляют собой дополнительные факторы, влияющие на статус витамина D.

В рамках многочисленных экспериментальных и клинических исследований была продемонстрирована связь между дефицитом и/или недостатком витамина D и широким спектром аутоиммунных и инфекционных заболеваний, сахарным диабетом 2-го типа, преэклампсией, артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, неврологической патологией, остеопорозом, различными видами злокачественных новообразований и т.д. [5, 9, 10]. Не исключаются и наиболее распространенные заболевания органов и тканей рта и зубочелюстной системы, включая кариес и заболевания пародонта [11, 12].

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ И МОРФОГЕНЕЗЕ ПАРОДОНТИТА

Пародонтит представляет собой преимущественно инфекционное воспалительное заболевание пародонта, включая десну, основную соединительную ткань, цемент на поверхности корня зуба, костную ткань альвеолярного отростка челюстной кости и периодонтальную связку между цементом и костью. Пародонтит является многофакторным заболеванием, в развитии и прогрессировании которого установлена роль как генетических, так и приобретенных внешних и внутренних факторов. Наиболее характерной особенностью пародонтита по мере прогрессирования заболевания является активация остеокластогенеза и разрушение костной ткани

альвеолярного отростка — необратимый процесс, который, в конечном итоге приводит к разрушению связочного аппарата зуба и его утрате [13].

Пародонтиты, особенно легкие формы, крайне распространены среди взрослых лиц по всему миру с показателем распространенности около 62% [14] и увеличением частоты развития тяжелых форм заболевания начиная с 30–40 лет [15]. На распространенность пародонтита оказывают влияние некоторые демографические показатели: возраст, пол, этническая принадлежность и социально-экономический статус. Другие способствующие факторы включают курение, сахарный диабет, метаболический синдром и ожирение [16]. Выступая, по данным статистики, в качестве одной из основных причин потери зубов у взрослых, зачастую пародонтит осложняется смещением и гипермобильностью зубов, что в конечном итоге приводит к выраженным нарушениям прикуса и необходимостью ортодонтического и ортопедического лечения [17, 18].

В настоящее время установлено, что пусковым моментом в развитии пародонтита являются микроорганизмы зубного налета, формирующего тонкую пленку на поверхности самого зуба и десны. Это подтверждается как экспериментальными наблюдениями с широко апробированными моделями экспериментально-индуцированного пародонтита у лабораторных животных с наложением лигатуры на область шейки зуба и нарушением самоочищения слизистой от микроорганизмов, так и клиническими исследованиями. В частности, по данным анализа более 250 штаммов бактерий был определен расширенный микробиологический профиль биопленки у пациентов с различными формами пародонтита [19]. При этом идентифицировать один или несколько определенных возбудителей, которые преимущественно отвечают за начало инфекционного процесса в пародонте, так и не удалось [20], что предполагает этиологическую роль скорее не отдельных микроорганизмов, а дисбиоза, т.е. дисбаланса микробной биопленки [21, 22].

Несмотря на ведущую роль локального дисбиоза в запуске пародонтита, присутствие микробной биопленки с патогенными микроорганизмами является необходимым, но недостаточным условием развития воспалительного процесса. В качестве еще одного недостающего необходимого условия выступают иммунный дисбаланс и иммунная гиперреактивность на микробное присутствие [23]. В отличие от микробного фактора, этот дисбаланс чрезвычайно сложен и недостаточно изучен, с множеством модулирующих факторов, которые зависят в том числе от профилей генетической и иммунной реактивности организма-хозяина. Тем не менее можно выделить несколько ключевых компонентов иммунного ответа при развитии пародонтита, и каждый из них находится в тесной взаимосвязи друг с другом. Среди этих компонентов следует выделить неспецифические защитные функции эпителия (кератиноцитов), функции антигенпредставляющих клеток (макрофагов и дендритных клеток), участие в воспалительном процессе

нейтрофилов и клеток лимфоидного ряда. В этой связи ниже будут более детально описаны современные представления о роли каждого из указанных выше компонента с потенциальными точками приложения лиганд-ассоциированной активации рецепторов к витамину D.

КЛЮЧЕВЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОМПОНЕНТЫ РЕАЛИЗАЦИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ПАРОДОНТЕ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ ЛИГАНД-АССОЦИИРОВАННОЙ АКТИВАЦИИ РЕЦЕПТОРОВ ВИТАМИНА D

Эпителий десны

Эпителиальные клетки функционируют в качестве неспецифического физического и иммунного барьера против патогенных микроорганизмов, а также во многом инициируют врожденный и приобретенный иммунный ответ, реагируя, в частности, на бактериальную флору [24]. Кератиноциты способствуют реализации воспалительного ответа в пародонте, начиная с ранних стадий, секретировав первую волну цитокинов и выступая в качестве триггерного сигнала для рекрутирования специализированных иммунных клеток и модуляции более специфических иммунных реакций. В частности, в эксперименте *in vitro* с использованием клеточной культуры кератиноцитов десны (OKF6/TERT2) и возбудителя *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, являющегося одним из типичных микроорганизмов, обнаруживаемых при пародонтите, кератиноциты в течение первых нескольких часов продемонстрировали значительное повышение уровня экспрессии провоспалительных цитокинов и маркеров клеточного повреждения, включая IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, TNF- α , MMP-9, RANKL и др. [25]. Механизмом подобного ответа кератиноцитов, по всей видимости, следует считать сигнальные пути, опосредованные Толл-подобными рецепторами (TLR), экспрессия которых была продемонстрирована в эпителиальных клетках десны [26].

Помимо этого, кератиноциты десны способны секретировать и другие медиаторы иммунного ответа: β -дефенсины, кателицидины и целый ряд факторов роста, включая трансформирующий фактор роста, эпидермальный фактор роста и фактор роста сосудистого эндотелия [27, 28]. В этой связи в качестве немаловажного фактора следует упомянуть, что при развитии пародонтита в значительной степени активируется и ускоряется процесс эпителиально-мезенхимального перехода со снижением уровня иммуногистохимической экспрессии в кератиноцитах эпителиальных маркеров (E-кадгерина и β -катенина) и соответствующим появлением экспрессии виментина [29], хотя роль данного феномена в условиях пародонтита еще предстоит выяснить.

Хотя данные об эффектах витамина D и соответственно лиганд-ассоциированной активации рецепторов витамина D (VDR) в отношении кератиноцитов рта довольно ограничены, тем не менее, имеются

экспериментальные доказательства того, что витамин D способен предотвращать TNF- α -индуцированное разрушение плотных межклеточных E-кадгериновых контактов за счет подавления выработки металлопротеиназы (MMP-9) и сигнального пути NF- κ B [30]. Также получены свидетельства β -катенин-опосредованной антипролиферативной активности комплекса 1,25(OH) $_2$ D $_3$ /VDR с параллельным усилением способности кератиноцитов к дифференцировке [31].

Применительно к эпителиально-мезенхимальному переходу, поскольку экспрессия и/или активность факторов транскрипции, которые приводят к переходу, индуцируются и контролируются несколькими сигнальными путями, и главный из них — путь трансформирующего фактора роста (TGF- β) [32], а витамин D является мощным ингибитором экспрессии TGF- β [33], ожидаемый эффект лиганд-ассоциированной активации VDR — подавление эпителиально-мезенхимального перехода.

Малоизученным, но перспективным направлением исследований считается изучение малых некодирующих РНК в реализации сигнальных путей регуляции клеточного цикла, пролиферации и дифференцировки воспалительного ответа. В частности, в недавней работе было показано, что комплекс витамин D/VDR приводил к повышению уровня экспрессии miRNA-27a/b (малая некодирующая РНК, являющаяся активатором сигнального пути Wnt) в кератиноцитах рта человека, хотя эти эффекты были показаны на фоне красного плоского лишая [34].

Подтвержденная иммуногистохимическая экспрессия и экспрессия мРНК рецепторов витамина D в преимущественно базальных отделах многослойного плоского эпителия десны [35], а также спектр потенциальных точек приложения эффектов лиганд-ассоциированной активации VDR применительно к кератиноцитам дает основание предполагать эффекты применения витамина D и его аналогов на эпителий в условиях развития пародонтита. Потенциальные эффекты лиганд-ассоциированной активации VDR направлены на укрепление эпителиального барьера и, соответственно, на повышение уровня неспецифической иммунной резистентности.

Нейтрофилы

Нейтрофилы образуют первичную систему неспецифической иммунной защиты в пародонте, секретируя в том числе антимикробные пептиды (α -дефензины и др.). Примечательно, что их трансэпителиальная миграция является непрерывным процессом, который наблюдается в норме, что отличает ткани десны от других органов [36].

По мере реализации своей основной фагоцитарной функции нейтрофилы в норме достаточно быстро погибают путем апоптоза, а также за счет других видов клеточной гибели [37]. При этом, поскольку нейтрофилы секретируют значительное количество провоспалительных цитокинов, в частности IL-8 [38], поддерживая статус иммунной гиперреактивности, элиминация

нейтрофилов из очага воспаления является отличительной чертой разрешающей фазы воспаления и начала репарации. В случае с пародонтитом своевременная элиминация нейтрофилов не происходит или она значительно отсрочена (отчасти это связано с самой микробной биопленкой) на фоне поддержания активного рекрутинга и подавления апоптотической гибели клеток [39]. При этом вместо усиления элиминации патогенов нейтрофилы, наоборот, демонстрируют признаки нарушения фагоцитарной активности и антибактериальной функции [40].

В настоящее время считается, что нейтрофилы являются одной из ключевых клеточных популяций, задействованных в реализации иммунного дисбаланса при развитии пародонтита. Одна из главенствующих ролей в дисрегуляции отводится так называемому механизму нейростата, т.е. системе с отрицательной обратной связью, включающей каскад цитокинов IL-23, IL-17 и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) [41].

Данные в отношении эффектов лиганд-ассоциированной активации VDR на нейтрофилы достаточно ограничены и противоречивы. В частности, было показано, что 25(OH) $_2$ D $_3$ способствовал секреции IL-6, IL-8 и TNF- α нейтрофилами после их стимуляции липополисахаридами, а это позволяет предположить, что витамин D может повысить способность нейтрофилов реагировать на инвазию патогенов путем рекрутинга дополнительных нейтрофилов в очаг воспаления [42]. Подтверждением этого также может служить недавнее исследование, проведенное на модели рыбок Данио, в котором показана роль витамина D в качестве важного регулятора образования и функционирования нейтрофилов. Кроме того, было продемонстрировано, что 25(OH) $_2$ D $_3$ усиливает рекрутинг нейтрофилов в очаг поражения и способствует ограничению пролиферации патогенных бактерий [43]. Тем не менее, в других исследованиях было продемонстрировано отсутствие влияния комплекса витамин D/VDR или, наоборот, ингибирующий эффект на секрецию провоспалительных цитокинов [44]. Следует отметить, что данные наблюдения были получены в условиях респираторной патологии, а также зависели от конкретной субпопуляции клеток и инфекционного стимула.

В целом, непосредственные данные в отношении эффектов витамина D на нейтрофилы в условиях пародонтита отсутствуют, однако имеющиеся литературные сведения позволяют предположить, что нейтрофилы могут выступать в качестве одной из ключевых мишеней неклассических эффектов лиганд-ассоциированной активации VDR, хотя это требует дополнительного детального изучения.

Дендритные клетки и тканевые макрофаги

Дендритные клетки (включая клетки Лангерганса), располагающиеся как в пределах эпителиального пласта, так и в собственной соединительнотканной пластинке слизистой оболочки, захватывают микробные антигены

и после процессинга предоставляют их лимфоцитам для реализации адаптивного иммунного ответа. В норме дендритные клетки преимущественно представлены незрелыми формами и обладают высокой фагоцитарной активностью с целью своевременного захвата и представления микробных антигенов. В условиях пародонтита дендритные клетки трансформируются и мигрируют в региональные лимфатические узлы для активации CD4⁺-Т-лимфоцитов с последующей поляризацией клеточной популяции Т-хелперов в сторону фенотипа Т-хелперов 1-го типа (Th1) и Т-хелперов 17-го типа (Th17) [45]. При этом запускаемая неконтролируемая активация клеточных путей, опосредуемых Th1 и Th17, усиливает потерю костной ткани альвеолярного отростка посредством индукции остеокластогенеза [46].

Дендритные клетки неоднородны и включают несколько субпопуляций, различающихся между собой по степени зрелости и способности инициировать адаптивный иммунный ответ. Так, выявлено четыре основных субпопуляции дендритных клеток: дендритные клетки 1-го типа, дендритные клетки 2-го типа, так называемые плазмоцитоидные дендритные клетки и клетки Лангерганса. При этом у пациентов с пародонтитом в значительной степени наблюдалась поляризация дендритных клеток в сторону провоспалительных плазмоцитоидных клеток со снижением количества клеток Лангерганса и соответствующим увеличением экспрессии провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β , IFN- α и IFN- γ [47]. Подобный сдвиг в распределении субпопуляций дендритных клеток в эпителии десны отражает дисрегуляцию иммунного ответа в сторону провоспалительного фенотипа с последующей активацией Th1- и Th17-клеток и реализацией гиперреактивного воспалительного процесса с выраженным деструктивным компонентом.

Тканевые макрофаги, которые также задействованы в реализации хронического воспалительного процесса, являются производными либо моноцитов крови, либо эмбриональных клеток-предшественников [48]. Как и в отношении других патологических состояний воспалительного генеза, т.е. без какой-либо органоспецифичности, здесь ключевую роль играет поляризация общей популяции резидентных макрофагов на провоспалительные (M1-фенотип) и противовоспалительные (M2-фенотип) [49]. В условиях развивающегося пародонтита наблюдается сдвиг в сторону M1-макрофагов, которые активно секретируют значительный спектр цитокинов (IL-1 β , IL-12, IL-23, IL-6, TNF- α) и ферментов, включая металлопротеиназы, которые во многом определяют течение воспаления, активацию остеокластогенеза и деградацию компонентов соединительной ткани. Механизмом подобной поляризации в сторону M1-фенотипа при пародонтите следует считать Th1-опосредованную цитокиновую стимуляцию посредством IFN- γ , а также непосредственное влияние бактериальных липополисахаридов [50]. При этом поляризация макрофагов с постепенным переходом к M2-фенотипу требует наличия как сигнальных молекул, так и апоптотически

измененных нейтрофилов [51], что и нарушается при хроническом пародонтите, в том числе за счет бактериальной микрофлоры, например *P. gingivalis* [52]. Нарушение элиминации нейтрофилов макрофагами и дефекты активации противовоспалительной субпопуляции макрофагов относятся к ключевым аспектам прогрессирования поражения пародонта.

Применительно к дендритным клеткам и тканевым макрофагам эффекты лиганд-ассоциированной активации VDR в наибольшей степени изучены, среди всех иммунокомпетентных клеток, однако, опять же большинство представленных в литературе данных не основывается непосредственно на изменениях, касающихся пародонта. Одной из предпосылок к подобному детальному изучению данных популяций клеток стало выявление в них экспрессии рецептора витамина D, а также доказательство способности этих клеток локально синтезировать активную форму витамина D за счет гидроксиллаз CYP27B1 и CYP24A1 [53, 54]. И то, и другое свидетельствует в пользу глубокой сопряженности лиганд-ассоциированных эффектов VDR с функциональной ролью дендритных клеток и макрофагов в качестве антигенпредставляющих клеток и клеток — инициаторов адаптивного иммунного ответа.

В настоящее время установлено, что комплекс 1,25(OH)₂D₃/VDR способен регулировать созревание дендритных клеток человека и их поляризацию [55]. Воздействие 1,25(OH)₂D₃ на дифференцирующиеся клетки-предшественники повышало экспрессию молекул, участвующих в захвате антигена, с параллельным подавлением дифференцировки и созревания дендритных клеток, что влечет за собой снижение стимулирующего воздействия на CD8⁺-Т-лимфоциты [56]. Кроме того, по мере сдвига в сторону толерогенного фенотипа дендритных клеток активация VDR приводила к увеличению количества Treg, которые непосредственно влияют на CD4⁺-Т-лимфоциты с повышением уровня IL-10, а также со снижением уровней фактора некроза опухоли α (TNF- α) и интерферона- γ (IFN- γ) [57]. Данные молекулярно-генетические изменения, запускаемые посредством VDR-ассоциированного сигнального пути, могут играть значительную роль в ингибировании взаимодействия между дендритными клетками и Т-лимфоцитами [58]. Учитывая центральную роль дендритных клеток в качестве оркестрантов специфического иммунного ответа и последующей реализации воспаления по Th1/Th17- или Th2/Treg-пути, указанные выше точки приложения лиганд-ассоциированной активации VDR на фоне пародонтита представляются наиболее перспективными для разрыва порочного круга дисбиоз-ассоциированного хронического воспаления в пародонте.

Как и в отношении дендритных клеток, лиганд-ассоциированная активация VDR оказывает ряд эффектов, преимущественно противовоспалительной направленности, реализующихся за счет поляризации макрофагов в сторону M2-фенотипа [59]. Помимо этого, установлено, что M1-макрофаги экспрессируют очень высокие

уровни фермента 25(OH)D-1 α -гидроксилазы CYP27B1, который позволяет им преобразовать неактивную форму 25(OH)D₃ в активный метаболит 1,25(OH)₂D₃. Таким образом, в условиях выраженного воспаления и преобладания провоспалительных сигналов M1-макрофаги могут продуцировать достаточные уровни 1,25(OH)₂D₃ для модулирования реакций T-лимфоцитов, снижая, таким образом, Th1/Th17 опосредованный воспалительный ответ [60]. Вместе с тем в рамках другого исследования *in vitro* было продемонстрировано, что именно M2-макрофаги (M2a) обладают наибольшей метаболической активностью в отношении эндогенного синтеза и накопления 1,25(OH)₂D₃ по сравнению с другими субпопуляциями макрофагов [53].

Как и в случае с кератиноцитами, в недавнем исследовании было показано, что витамин D играет критическую роль в регуляции экспрессии малых некодирующих miRNA дифференцировки макрофагов. На фоне применения витамина D уровень экспрессии miRNA-6501-3p, miRNA-1273H-5p, miRNA-665, miRNA-1972 и ряда других молекул, регулирующих экспрессию провоспалительных генов, существенно снижался по сравнению с контролем, указывая на модуляцию иммунитета в сторону противовоспалительного ответа [61]. Помимо этого, отмечено, что витамин D дозозависимо снижал уровень липополисахарид-индуцированного фосфорилирования p38, а также уровень секреции провоспалительных медиаторов IL-6 и TNF- α клетками моноцитарно-макрофагального ряда [62] с преимущественным вовлечением сигнальных путей MAPK и NF- κ B, что также указывает на реализацию противовоспалительных и репаративных эффектов лиганд-ассоциированной активации VDR.

Клетки лимфоидного ряда

Как уже было указано выше, индукция пародонтита опосредована дисбиозом микробной биопленки, тогда как основные изменения деструктивного характера в пародонте связаны с иммунным ответом организма. Одним из доказательств ключевой роли иммунокомпетентных клеток в развитии деструктивных изменений при пародонтите являются результаты исследования с использованием предварительно иммунизированных липополисахаридом экспериментальных животных с активацией T-клеточного иммунного ответа и более выраженными деструктивными изменениями в пародонте [63]. В первую очередь ключевую роль авторы отводили CD4⁺-T-лимфоцитам, а также провоспалительным цитокинам IL-6 и IFN- γ .

Вместе с тем по мере углубления иммунологических знаний в целом и расширения представлений о развитии пародонтита общепринятая парадигма дисрегуляции Th1/Th2-ответа трансформировалась в комплексную новую парадигму Th1/Th2/Th17, в которой в дополнение к эффекторным клеточным субпопуляциям имеются и регуляторные T-лимфоциты (Treg) [64]. При этом в качестве основного клеточного компонента, выступающего в качестве модулятора иммунного ответа

при пародонтите, в настоящее время рассматриваются Th17. Клетки Th17 представляют собой субпопуляцию CD4⁺-T-лимфоцитов, которые главным образом характеризуются способностью секретировать провоспалительный IL-17. T-хелперы 17-го типа активно задействованы в рекрутинге нейтрофилов, модулировании провоспалительного ответа и резорбции костной ткани с помощью провоспалительных цитокинов, включая IL-6, IL-17 и IL-23 [65]. Эта клеточная субпопуляция способствует активному течению воспаления [66], а также она вовлечена в реализацию аутоиммунных реакций [67], хотя те и являются естественными эффекторами противомикробного иммунитета в слизистой оболочке.

Помимо описанного Th17-опосредованного иммунного ответа, в реализации воспалительной реакции в пародонте участвуют и другие клетки лимфоидного ряда. Так, в частности, Treg-клетки, как было показано в экспериментах *in vivo*, способны ограничивать прогрессирование поражения пародонта без подавления иммунного ответа [68]. Также внимание исследователей уделяется гуморальному звену адаптивного иммунитета, особенно в случаях хронизации пародонтита с переходом от преобладания T-клеточного звена к B-клеточному с появлением различных подтипов B-лимфоцитов, включая антитело-продуцирующие плазматические клетки [69].

Что касается эффектов лиганд-ассоциированной активации VDR, следует отметить, что большинство клеток лимфоидного ряда в значительной степени экспрессируют рецептор к витамину D [70], подразумевая, что данные клетки являются одними из ключевых мишеней неклассических эффектов кальцитриола. Общий вектор реализуемых эффектов совпадает с другими популяциями иммунокомпетентных клеток и заключается в модулировании противовоспалительного вектора, преимущественно T-клеточного ответа. В частности, за счет влияния на пролиферацию, дифференцировку и миграцию T-лимфоцитов лиганд-ассоциированная активация VDR потенцирует сдвиг в балансе Th1/Th2-клеток в сторону T-хелперов 2-го типа, а в балансе Th17/Treg в сторону регуляторных T-лимфоцитов [71, 72].

В частности, было показано, что лиганд-ассоциированная активация VDR оказывает подавляющее действие как на саму субпопуляцию Th17-лимфоцитов, так и на секретируемые ими провоспалительные цитокины, в частности IL-17, которые играют ключевую роль в развитии воспалительного ответа при пародонтите. Витамин D также продемонстрировал свои эффекты в части ингибирования секреции ряда провоспалительных цитокинов Th1-клетками, среди которых IL-2, IFN- γ и TNF- α [73], и наоборот, — стимулирования секреции противовоспалительных цитокинов клеточной субпопуляцией Th2, главным образом IL-10 [74]. При этом ряд эффектов лиганд-ассоциированной активации VDR можно рассматривать в качестве прямых, с клетками лимфоидного ряда в качестве непосредственных мишеней, а также в качестве опосредованных,

реализующихся через описанные выше эффекты на субпопуляции дендритных клеток и тканевых макрофагов, инициирующего адаптивный иммунный ответ. В частности, было показано, что применение $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ приводило к переключению индукции дендритными клетками Т-лимфоцитов с провоспалительного фенотипа Th17 на противовоспалительные Treg-клетки [75].

ОБНОВЛЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Несмотря на ограниченное количество клинических данных, посвященных глубокому изучению эффективности применения витамина D и его аналогов при пародонтите, имеющиеся в литературе доказательства свидетельствуют о статистически достоверной взаимосвязи между низкими уровнями/дефицитом витамина D и риском развития, прогрессированием или тяжестью течения заболеваний пародонта. Опираясь на обновленную информацию, в рамках двух последних проведенных метаанализов, основывающихся на данных более 30, преимущественно обсервационных клинических исследований [76, 77], была установлена зависимость, заключающаяся в статистически достоверно более низких уровнях 25-гидроксивитамина D в крови у пациентов с хроническим пародонтитом по сравнению со здоровыми пациентами контрольных групп. При этом как в одном, так и в другом метаанализе было отмечено, что проанализированные клинические исследования в своей совокупности характеризуются значительной гетерогенностью и вариабельностью как с точки зрения методологии, так с точки зрения включенных в исследования популяций.

При этом важно отметить, что, несмотря на доказательства взаимосвязи низкого уровня витамина D и развития пародонтита, данные по эффективности применения витамина D или его аналогов, в значительной степени носят более противоречивый характер. В частности, в рамках недавнего популяционного исследования было установлено, что дополнительное введение в рацион препаратов кальция оказывало прямое защитное действие на пародонт (отношение рисков: 0,61; 95% ДИ: 0,45–0,83), тогда как применение витамина D не продемонстрировало никакой статистически значимой зависимости (отношение рисков: 1,13; 95% ДИ: 0,82–1,56) [78].

В этой связи достаточно четко прослеживается несоответствие между имеющимися фундаментальными знаниями в области биологии эффектов лиганд-ассоциированной активации рецепторов витамина D и данными экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo*, с одной стороны, и данными клинических исследований — с другой стороны. В качестве возможных объяснений этого может служить отсутствие унифицированного методологического подхода к проведению клинических исследований в части определения конечных точек, оценки уровня витамина D и его метаболитов,

разнородности исследуемых популяций. В то же время при проведении клинических исследований следует принимать во внимание целый ряд других факторов, которые потенциально могут оказывать влияние на реализацию лиганд-ассоциированных эффектов активации VDR. Среди подобных факторов следует выделить ключевые демографические характеристики, включая пол, возраст, этническую и расовую принадлежность, наличие сопутствующих заболеваний, включая такие метаболические нарушения, как сахарный диабет или метаболический синдром, хронические заболевания почек или печени, а также вариабельность (полиморфизм) генов самого рецептора витамина D и ряда других генов, кодирующих белок, связывающий витамин D, белки ферментных систем, задействованных в метаболизме $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, и т.д.

Учитывая актуальность проблемы и множество потенциальных и патогенетически обоснованных точек приложения эффектов лиганд-ассоциированной активации VDR в условиях пародонтита, существует потребность в проведении дополнительных экспериментальных и клинических исследований, направленных в первую очередь на выявление закономерностей изменения иммунной реактивности непосредственно в пародонте в условиях применения витамина D. По-прежнему остаются открытыми вопросы в отношении биодоступности витамина D и его аналогов в пародонте и, соответственно, поиска эффективных лекарственных форм, а также в отношении дозы, кратности и продолжительности его применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пародонтит — сложное и многофакторное заболевание с нелинейным характером прогрессирования и диспропорциональным иммунным ответом на первоначальный триггерный микробный фактор. Несмотря на расширение представлений о патогенезе пародонтита, система клеточных взаимодействий при заболеваниях пародонта остается недостаточно изученной, а также до сих пор актуален поиск новых высокоэффективных методов его коррекции и профилактики в практике врачей-стоматологов. Имеющиеся в литературе данные указывают на наличие сразу нескольких ключевых потенциальных точек приложения эффектов лиганд-ассоциированной активации рецепторов витамина D при пародонтите, объединенных общим противовоспалительным вектором иммуномодуляции и затрагивающих систему как неспецифического, так и адаптивного иммунного ответа.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 30.05.2023

Принята в печать: 25.07.2023

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received: 30.05.2023

Accepted: 25.07.2023

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S :

1. Jones G. 100 years of vitamin D: Historical aspects of vitamin D. — *Endocr Connect.* — 2022; 11 (4): e210594. [PMID: 35245207](#)
2. Cashman K.D., van den Heuvel E.G., Schoemaker R.J., Prévéraud D.P., Macdonald H.M., Arcot J. 25-Hydroxyvitamin D as a biomarker of vitamin D Status and its modeling to inform strategies for prevention of vitamin D deficiency within the population. — *Adv Nutr.* — 2017; 8 (6): 947—957. [PMID: 29141976](#)
3. Warwick T., Schulz M.H., Günther S., Gilsbach R., Neme A., Carlberg C., Brandes R.P., Seuter S. A hierarchical regulatory network analysis of the vitamin D induced transcriptome reveals novel regulators and complete VDR dependency in monocytes. — *Sci Rep.* — 2021; 11 (1): 6518. [PMID: 33753848](#)
4. Sassi F., Tamone C., D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, hormone, and immunomodulator. — *Nutrients.* — 2018; 10 (11): 1656. [PMID: 30400332](#)
5. Amrein K., Scherkl M., Hoffmann M., Neuwersch-Sommeregger S., Köstenberger M., Tmava Berisha A., Martucci G., Pilz S., Malle O. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. — *Eur J Clin Nutr.* — 2020; 74 (11): 1498—1513. [PMID: 31959942](#)
6. Palacios C., Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? — *J Steroid Biochem Mol Biol.* — 2014; 144 Pt A: 138—45. [PMID: 24239505](#)
7. Kweder H., Eidi H. Vitamin D deficiency in elderly: Risk factors and drugs impact on vitamin D status. — *Avicenna J Med.* — 2018; 8 (4): 139—146. [PMID: 30319955](#)
8. Parizadeh S.M., Rezayi M., Jafarzadeh-Esfehani R., Avan A., Ghazizadeh H., Emadzadeh M., Sahebi R., Ferns G.A., Ghayour-Mobarhan M. Association of vitamin D status with liver and kidney disease: A systematic review of clinical trials, and cross-sectional and cohort studies. — *Int J Vitam Nutr Res.* — 2021; 91 (1—2): 175—187. [PMID: 30816821](#)
9. Wang H., Chen W., Li D., Yin X., Zhang X., Olsen N., Zheng S.G. Vitamin D and Chronic Diseases. — *Aging Dis.* — 2017; 8 (3): 346—353. [PMID: 28580189](#)
10. Pludowski P., Holick M.F., Pilz S., Wagner C.L., Hollis B.W., Grant W.B., Shoenfeld Y., Lerchbaum E., Llewellyn D.J., Kienreich K., Soni M. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. — *Autoimmun Rev.* — 2013; 12 (10): 976—89. [PMID: 23542507](#)
11. Botelho J., Machado V., Proença L., Delgado A.S., Mendes J.J. Vitamin D deficiency and oral health: A comprehensive review. — *Nutrients.* — 2020; 12 (5): 1471. [PMID: 32438644](#)
12. Al-Jubori S.H., Al-Murad M.A., Al-Mashhadane F.A. Effect of oral vitamin D3 on dental caries: An in-vivo and in-vitro study. — *Cureus.* — 2022; 14 (5): e25360. [PMID: 35761922](#)
13. Abdulkareem A.A., Al-Taweel F.B., Al-Sharqi A.J.B., Gul S.S., Sha A., Chapple I.L.C. Current concepts in the pathogenesis of periodontitis: from symbiosis to dysbiosis. — *J Oral Microbiol.* — 2023; 15 (1): 2197779. [PMID: 37025387](#)
14. Trindade D., Carvalho R., Machado V., Chambrone L., Mendes J.J., Botelho J. Prevalence of periodontitis in dentate people between 2011 and 2020: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. — *J Clin Periodontol.* — 2023; 50 (5): 604—626. [PMID: 36631982](#)
15. Kassebaum N.J., Bernabé E., Dahiya M., Bhandari B., Murray C.J., Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990—2010: a systematic review and meta-regression. — *J Dent Res.* — 2014; 93 (11): 1045—53. [PMID: 25261053](#)
16. Genco R.J., Borgnakke W.S. Risk factors for periodontal disease. — *Periodontol 2000.* — 2013; 62 (1): 59—94. [PMID: 23574464](#)
17. Feu D. Orthodontic treatment of periodontal patients: challenges and solutions, from planning to retention. — *Dental Press J Orthod.* — 2020; 25(6): 79—116. [PMID: 33503129](#)
18. Kosaka T., Ono T., Yoshimuta Y., Kida M., Kikui M., Nokubi T., Maeda Y., Kokubo Y., Watanabe M., Miyamoto Y. The effect of periodontal status and occlusal support on masticatory performance: the Suita study. — *J Clin Periodontol.* — 2014; 41 (5): 497—503. [PMID: 24527750](#)
19. Lourenço T.G., Heller D., Silva-Boghossian C.M., Cotton S.L., Paster B.J., Colombo A.P. Microbial signature profiles of periodontally healthy and diseased patients. — *J Clin Periodontol.* — 2014; 41 (11): 1027—36. [PMID: 25139407](#)
20. Pérez-Chaparro P.J., Duarte P.M., Shibli J.A., Montenegro S., Lacerda Heluy S., Figueiredo L.C., Favari M., Feres M. The current weight of evidence of the microbiologic profile associated with peri-implantitis: A systematic review. — *J Periodontol.* — 2016; 87 (11): 1295—1304. [PMID: 27420109](#)
21. Feres M., Teles F., Teles R., Figueiredo L.C., Favari M. The subgingival periodontal microbiota of the aging mouth. — *Periodontol 2000.* — 2016; 72 (1): 30—53. [PMID: 27501490](#)
22. Van Dyke T.E., Bartold P.M., Reynolds E.C. The nexus between periodontal inflammation and dysbiosis. — *Front Immunol.* — 2020; 11: 511. [PMID: 32296429](#)
23. Xu X.W., Liu X., Shi C., Sun H.C. Roles of immune cells and mechanisms of immune responses in periodontitis. — *Chin J Dent Res.* — 2021; 24 (4): 219—230. [PMID: 35029093](#)
24. Elmanfi S., Zhou J., Sintim H.O., Könönen E., Gürsoy M., Gürsoy U.K. Regulation of gingival epithelial cytokine response by bacterial cyclic dinucleotides. — *J Oral Microbiol.* — 2019; 11 (1): 1538927. [PMID: 30598733](#)
25. Betancur D., Muñoz Grez C., Oñate A. Comparative analysis of cytokine expression in oral keratinocytes and THP-1 macrophages in response to the most prevalent serotypes of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. — *Microorganisms.* — 2021; 9 (3): 622. [PMID: 33802988](#)
26. Song B., Zhang Y.L., Chen L.J., Zhou T., Huang W.K., Zhou X., Shao L.Q. The role of Toll-like receptors in periodontitis. — *Oral Dis.* — 2017; 23 (2): 168—180. [PMID: 26923115](#)
27. Liu J., Du X., Chen J., Hu L., Chen L. The induction expression of human β -defensins in gingival epithelial cells and fibroblasts. — *Arch Oral Biol.* — 2013; 58 (10): 1415—21. [PMID: 23726315](#)
28. Kasnak G., Könönen E., Syrjänen S., Gürsoy M., Zeidán-Chuliá F., Firatli E., Gürsoy U.K. NFE2L2/NRF2, OGG1, and cytokine responses of human gingival keratinocytes against oxidative insults of various origin. — *Mol Cell Biochem.* — 2019; 452 (1—2): 63—70. [PMID: 30030777](#)
29. Saliem S.S., Bede S.Y., Abdulkareem A.A., Abdullah B.H., Milward M.R., Cooper P.R. Gingival tissue samples from periodontitis patients demonstrate epithelial-mesenchymal transition phenotype. — *J Periodontol Res.* — 2023; 58 (2): 247—255. [PMID: 36575609](#)

30. Oh C., Kim H.J., Kim H.M. Vitamin D maintains E-cadherin intercellular junctions by downregulating MMP-9 production in human gingival keratinocytes treated by TNF- α . — *J Periodontal Implant Sci.* — 2019; 49 (5): 270—286. [PMID: 31681485](#)
31. Hu L., Bikle D.D., Oda Y. Reciprocal role of vitamin D receptor on β -catenin regulated keratinocyte proliferation and differentiation. — *J Steroid Biochem Mol Biol.* — 2014; 144 Pt A: 237—41. [PMID: 24239508](#)
32. Itaya S., Oka K., Ogata K., Tamura S., Kira-Tatsuoka M., Fujiwara N., Otsu K., Tsuruga E., Ozaki M., Harada H. Hertwig's epithelial root sheath cells contribute to formation of periodontal ligament through epithelial-mesenchymal transition by TGF- β . — *Biomed Res.* — 2017; 38 (1): 61—69. [PMID: 28239033](#)
33. Fischer K.D., Agrawal D.K. Vitamin D regulating TGF- β induced epithelial-mesenchymal transition. — *Respir Res.* — 2014; 15 (1): 146. [PMID: 25413472](#)
34. Ge X., Yuan L., Wei J., Nguyen T., Tang C., Liao W., Li R., Yang F., Zhang F., Zhao B., Du J. Vitamin D/VDR signaling induces miR-27a/b expression in oral lichen planus. — *Sci Rep.* — 2020; 10 (1): 301. [PMID: 31942011](#)
35. Yuan F.N., Valiyaparambil J., Woods M.C., Tran H., Pant R., Adams J.S., Mallya S.M. Vitamin D signaling regulates oral keratinocyte proliferation in vitro and in vivo. — *Int J Oncol.* — 2014; 44 (5): 1625—33. [PMID: 24626468](#)
36. Uriarte S.M., Edmisson J.S., Jimenez-Flores E. Human neutrophils and oral microbiota: a constant tug-of-war between a harmonious and a discordant coexistence. — *Immunol Rev.* — 2016; 273 (1): 282—98. [PMID: 27558341](#)
37. Brostjan C., Oehler R. The role of neutrophil death in chronic inflammation and cancer. — *Cell Death Discov.* — 2020; 6: 26. [PMID: 32351713](#)
38. Vashishta A., Jimenez-Flores E., Klaes C.K., Tian S., Miralda I., Lamont R.J., Uriarte S.M. Putative periodontal pathogens, *Filifactor Alocis* and *Peptoanaerobacter stomatis*, induce differential cytokine and chemokine production by human neutrophils. — *Pathogens.* — 2019; 8 (2): 59. [PMID: 31052371](#)
39. Olsen I., Hajishengallis G. Major neutrophil functions subverted by *Porphyromonas gingivalis*. — *J Oral Microbiol.* — 2016; 8: 30936. [PMID: 26993626](#)
40. Sochalska M., Potempa J. Manipulation of neutrophils by *Porphyromonas gingivalis* in the development of periodontitis. — *Front Cell Infect Microbiol.* — 2017; 7: 197. [PMID: 28589098](#)
41. Hajishengallis G., Chavakis T., Hajishengallis E., Lambris J.D. Neutrophil homeostasis and inflammation: novel paradigms from studying periodontitis. — *J Leukoc Biol.* — 2015; 98 (4): 539—48. [PMID: 25548253](#)
42. Chen L., Eapen M.S., Zosky G.R. Vitamin D both facilitates and attenuates the cellular response to lipopolysaccharide. — *Sci Rep.* — 2017; 7: 45172. [PMID: 28345644](#)
43. Liao X., Lan Y., Shao R., Liu J., Liang S., Yin Z., Gudmundsson G.H., Bergman P., Wan M. Vitamin D enhances neutrophil generation and function in zebrafish (*Danio rerio*). — *J Innate Immun.* — 2022; 14 (3): 229—242. [PMID: 34564076](#)
44. Daultbaev N., Herscovitch K., Das M., Chen H., Bernier J., Matouk E., Bérubé J., Rousseau S., Lands L.C. Down-regulation of IL-8 by high-dose vitamin D is specific to hyperinflammatory macrophages and involves mechanisms beyond up-regulation of DUSP1. — *Br J Pharmacol.* — 2015; 172 (19): 4757—71. [PMID: 26178144](#)
45. Song L., Dong G., Guo L., Graves D.T. The function of dendritic cells in modulating the host response. — *Mol Oral Microbiol.* — 2018; 33 (1): 13—21. [PMID: 28845602](#)
46. Cheng W.C., Hughes F.J., Taams L.S. The presence, function and regulation of IL-17 and Th17 cells in periodontitis. — *J Clin Periodontol.* — 2014; 41 (6): 541—9. [PMID: 24735470](#)
47. Sharawi H., Heyman O., Mizraji G., Horev Y., Laviv A., Shapira L., Yona S., Hovav A.H., Wilensky A. The prevalence of gingival dendritic cell subsets in periodontal patients. — *J Dent Res.* — 2021; 100 (12): 1330—1336. [PMID: 33899566](#)
48. Davies L.C., Rosas M., Jenkins S.J., Liao C.T., Scurr M.J., Brombacher F., Fraser D.J., Allen J.E., Jones S.A., Taylor P.R. Distinct bone marrow-derived and tissue-resident macrophage lineages proliferate at key stages during inflammation. — *Nat Commun.* — 2013; 4: 1886. [PMID: 23695680](#)
49. Liu Y.C., Zou X.B., Chai Y.F., Yao Y.M. Macrophage polarization in inflammatory diseases. — *Int J Biol Sci.* — 2014; 10 (5): 520—9. [PMID: 24910531](#)
50. Yin L., Li X., Hou J. Macrophages in periodontitis: A dynamic shift between tissue destruction and repair. — *Jpn Dent Sci Rev.* — 2022; 58: 336—347. [PMID: 36340583](#)
51. Marwick J.A., Mills R., Kay O., Michail K., Stephen J., Rossi A.G., Dransfield I., Hirani N. Neutrophils induce macrophage anti-inflammatory reprogramming by suppressing NF- κ B activation. — *Cell Death Dis.* — 2018; 9 (6): 665. [PMID: 29867198](#)
52. Papadopoulos G., Shaik-Dasthagirisaheb Y.B., Huang N., Vigianni G.A., Henderson A.J., Kantarci A., Gibson F.C. 3rd Immunologic environment influences macrophage response to *Porphyromonas gingivalis*. — *Mol Oral Microbiol.* — 2017; 32 (3): 250—261. [PMID: 27346827](#)
53. Nygaard R.H., Nielsen M.C., Antonsen K.W., Højskov C.S., Sørensens B.S., Møller H.J. Metabolism of 25-Hydroxy-Vitamin D in Human Macrophages Is Highly Dependent on Macrophage Polarization. — *Int J Mol Sci.* — 2022; 23 (18): 10943. [PMID: 36142855](#)
54. Kundu R., Chain B.M., Coussens A.K., Khoo B., Noursadeghi M. Regulation of CYP27B1 and CYP24A1 hydroxylases limits cell-autonomous activation of vitamin D in dendritic cells. — *Eur J Immunol.* — 2014; 44 (6): 1781—90. [PMID: 24643654](#)
55. Ferreira G.B., Overbergh L., Verstuyf A., Mathieu C. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 and its analogs as modulators of human dendritic cells: a comparison dose-titration study. — *J Steroid Biochem Mol Biol.* — 2013; 136: 160—5. [PMID: 23098690](#)
56. Liu C.Y., Zhang Z.H., Yang H.F., Xu H., Cheng F.F., Xu J.Z. Effect of vitamin D3 on maturation and antigen-presenting function of dendritic cells treated with *Mycobacterium tuberculosis*. — *Asian Pac J Trop Med.* — 2016; 9 (1): 54—7. [PMID: 26851787](#)
57. Cantorna M.T., Snyder L., Lin Y.D., Yang L. Vitamin D and 1,25(OH) $_2$ D regulation of T cells. — *Nutrients.* — 2015; 7 (4): 3011—21. [PMID: 25912039](#)
58. Saul L., Mair I., Ivens A., Brown P., Samuel K., Campbell J.D.M., Soong D.Y., Kamenjarin N., Mellanby R.J. 1,25-Dihydroxyvitamin D (3) restrains CD4 (+) T cell priming ability of CD11c (+) Dendritic Cells by Upregulating Expression of CD31. — *Front Immunol.* — 2019; 10: 600. [PMID: 30984180](#)

59. Liang S., Cai J., Li Y., Yang R. 1,25-Dihydroxy-vitamin D3 induces macrophage polarization to M2 by upregulating T-cell Ig-mucin-3 expression. — *Mol Med Rep.* — 2019; 19 (5): 3707—3713. [PMID: 30896850](#)
60. Lopez D.V., Al-Jaberi F.A.H., Woetmann A., Ødum N., Bonefeld C.M., Kongsbak-Wismann M., Geisler C. Macrophages control the bioavailability of vitamin D and vitamin D-regulated T cell responses. — *Front Immunol.* — 2021; 12: 722806. [PMID: 34621269](#)
61. Fernandez G.J., Ramírez-Mejía J.M., Urcuqui-Inchima S. Vitamin D boosts immune response of macrophages through a regulatory network of microRNAs and mRNAs. — *J Nutr Biochem.* — 2022; 109: 109105. [PMID: 35858666](#)
62. Zhang Y., Leung D.Y., Richers B.N., Liu Y., Remigio L.K., Riches D.W., Goleva E. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. — *J Immunol.* — 2012; 188 (5): 2127—35. [PMID: 22301548](#)
63. Izumi S., Yoshinaga Y., Nakamura H., Takamori A., Takamori Y., Ukai T., Shiraishi C., Hara Y. A histopathologic study of the controlling role of T cells on experimental periodontitis in rats. — *J Dent Sci.* — 2018; 13 (2): 87—96. [PMID: 30895102](#)
64. Huang N., Dong H., Luo Y., Shao B. Th17 Cells in periodontitis and its regulation by A20. — *Front Immunol.* — 2021; 12: 742925. [PMID: 34557201](#)
65. Bunte K., Beikler T. Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the pathogenesis of periodontitis and immune-mediated inflammatory diseases. — *Int J Mol Sci.* — 2019; 20 (14): 3394. [PMID: 31295952](#)
66. Yang G., Xia Y., Ren W. Glutamine metabolism in Th17/Treg cell fate: applications in Th17 cell-associated diseases. — *Sci China Life Sci.* — 2021; 64 (2): 221—233. [PMID: 32671630](#)
67. Suárez L.J., Vargas D.E., Rodríguez A., Arce R.M., Roa N.S. Systemic Th17 response in the presence of periodontal inflammation. — *J Appl Oral Sci.* — 2020; 28: e20190490. [PMID: 32267379](#)
68. Alvarez C., Rojas C., Rojas L., Cafferata E.A., Monasterio G., Vernal R. Regulatory T lymphocytes in periodontitis: A translational view. — *Mediators Inflamm.* — 2018; 2018: 7806912. [PMID: 29805313](#)
69. Li W., Zhang Z., Wang Z.M. Differential immune cell infiltrations between healthy periodontal and chronic periodontitis tissues. — *BMC Oral Health.* — 2020; 20 (1): 293. [PMID: 33109155](#)
70. Arora J., Wang J., Weaver V., Zhang Y., Cantorna M.T. Novel insight into the role of the vitamin D receptor in the development and function of the immune system. — *J Steroid Biochem Mol Biol.* — 2022; 219: 106084. [PMID: 35202799](#)
71. Sloka S., Silva C., Wang J., Yong V.W. Predominance of Th2 polarization by vitamin D through a STAT6-dependent mechanism. — *J Neuroinflammation.* — 2011; 8: 56. [PMID: 21605467](#)
72. Fisher S.A., Rahimzadeh M., Brierley C., Gratton B., Doree C., Kimber C.E., Plaza Cajide A., Lamikanra A.A., Roberts D.J. The role of vitamin D in increasing circulating T regulatory cell numbers and modulating T regulatory cell phenotypes in patients with inflammatory disease or in healthy volunteers: A systematic review. — *PLoS One.* — 2019; 14 (9): e0222313. [PMID: 31550254](#)
73. Švajger U., Rožman P.J. Synergistic effects of interferon- γ and vitamin D (3) signaling in induction of ILT-3^{high}PDL-1^{high} tolerogenic dendritic cells. — *Front Immunol.* — 2019; 10: 2627. [PMID: 31798578](#)
74. Minton K. Vitamin D shuts down T cell-mediated inflammation. — *Nat Rev Immunol.* — 2022; 22 (1): 1. [PMID: 34799725](#)
75. Hafkamp F.M.J., Taanman-Kueter E.W.M., van Capel T.M.M., Kormelink T.G., de Jong E.C. Vitamin D3 priming of dendritic cells shifts human neutrophil-dependent Th17 cell development to regulatory T cells. — *Front Immunol.* — 2022; 13: 872665. [PMID: 35874744](#)
76. Rodríguez-Archilla A., Mohamed-El-Founti N. Association of periodontitis with vitamin D and calcium levels: a meta-analysis. — *Iberoamerican Journal of Medicine.* — 2023; 5 (1): 36—45. [DOI: 10.53986/ibjm.2023.0003](#)
77. Machado V., Lobo S., Proença L., Mendes J.J., Botelho J. Vitamin D and periodontitis: A systematic review and meta-analysis. — *Nutrients.* — 2020; 12 (8): 2177. [PMID: 32708032](#)
78. Nascimento G.G., Leite F.R.M., Gonzalez-Chica D.A., Peres K.G., Peres M.A. Dietary vitamin D and calcium and periodontitis: A population-based study. — *Front Nutr.* — 2022; 9: 1016763. [PMID: 36618706](#)