

УДК 616.31(48)-053.2/.6

DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2023.2.11>**Д.О. Сухомейло,**

аспірант кафедри загальної стоматології,
Одеський національний медичний університет,
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,
індекс 65000, sukhomeylod@gmail.com

О.Е. Рейзвіх,

доктор медичних наук, завідувач
науково-координаційного та патентно-інформаційного
відділу, Державна установа «Інститут стоматології
та щелепно-лицевої хірургії Національної академії
медичних наук України»,
вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026,
olgareyzvikh@gmail.com

М.Т. Христова,

кандидат медичних наук,
завуч кафедри загальної стоматології,
Одеський національний медичний університет,
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,
індекс 65000, milyucya3007@gmail.com

РОЛЬ ВІТАМІНУ D В ПАТОГЕНЕЗИ РОЗВИТКУ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ

Мета роботи. Виконати аналіз наукових публікацій щодо вивчення взаємозв'язку недостатності вітаміну D із хворобами порожнини рота у дітей. **Матеріали та методи.** Проведено аналіз публікацій баз даних Web of Science, SpringerOpen, Structure (NCBI), HINARI, PudMed, Scopus з використанням комбінації ключових слів: «дефіцит вітаміну D», «пародонтит», «слизова оболонка порожнини рота», «vitamin D deficiency», «oral mucosa», «periodontitis». Світові дослідження останніх десятиріч демонструють глобальний характер проблеми недостатності вітаміну D. Рівень вітаміну D привертає все більше уваги в галузі здоров'я ротової порожнини. У дітей низький рівень вітаміну D може викликати порушення мінералізації зубів, що призводить до збільшення ризику виникнення та прогресування карієсу зубів. Крім того, результати декількох сучасних доклінічних і клінічних досліджень розкрили потенційні шляхи, через які вітамін D може впливати на стан пародонту. Рівень вітаміну D також може бути пов'язаний з розвитком інших стоматологічних захворювань, такими як ортодонтична патологія, захворювання слизової оболонки, певні види раку порожнини рота. Цей огляд присвячен різним проявам дефіциту вітаміну D та його ролі у розвитку стоматологічної патології у дітей та має на меті підсумувати, як рівень вітаміну D може перешкоджати розвитку захворювань ротової порожнини, що визначає необхідність використання цього вітаміну в активній профілактиці стоматологічних захворювань. **Висновки.** Стан харчування дітей в Україні сьогодні не завжди є збалансованим,

характеризується надлишком енергії і білків та недостатньою кількістю вітамінів і мінералів. Враховуючи дефіцит макро-та мікронутрієнтів у продуктах харчування, діти потребують додаткової нутритивної підтримки, що необхідна для їх здоров'я та розвитку. Недостатність вітаміну D викликає в організмі чималу кількість метаболічних відхилень, які є можливою причиною низки стоматологічних захворювань. Аналіз опублікованих даних свідчить про необхідності індивідуального підходу, з урахуванням фізіологічних особливостей, індивідуальних вимог і способу життя дітей, яким проводиться профілактика дефіциту вітаміну D. **Перспективи подальших досліджень.** Проблему впливу рівня вітаміну D на стоматологічне здоров'я дітей необхідно продовжувати вивчати надалі, розглядаючи біохімічні, біофізичні, морфологічні, молекулярно-генетичні та клініко-епідеміологічні аспекти.

Ключові слова: вітамін D, діти, стоматологічні захворювання.

D.O. Sukhomeylo,

Post-Graduate Student at the Department
of General Dentistry, Odessa National Medical University,
Valikhovsky Lane, 2, Odessa, Ukraine, postal code 65000,
sukhomeylod@gmail.com

O.E. Reyzvikh,

Doctor of Medical Sciences, Head of Scientific Coordination
and Patent Information Department, State Institution
“Institute of Dentistry and maxillofacial surgery
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”,
11 Richelevskaya street, Odessa, Ukraine, postal code
65026, olgareyzvikh@gmail.com

M.T. Khrystova,

Candidate of Medical Sciences,
Head Teacher of the Department of General Dentistry,
Odessa National Medical University,
Valikhovsky Lane, 2, Odessa, Ukraine, postal code 65000,
milyucya3007@gmail.com

THE ROLE OF VITAMIN D IN THE PATHOGENESIS OF DENTAL DISEASES IN CHILDREN

Purpose of the work. Perform an analysis of scientific publications on the study of the relationship of vitamin D deficiency with oral diseases in children. **Materials and methods.** We analyzed the publications of the web of Science, SpringerOpen, Structure (NCBI), HINARI, PudMed, Scopus databases using a combination of keywords: “vitamin D deficiency”, “periodontitis”, “oral mucosa”, “vitamin D deficiency”, “oral mucosa”, “periodontitis”. Worldwide research over the past decades demonstrates the global nature of the problem of vitamin D insufficiency. Vitamin D levels are attracting increasing attention in the field of oral health. In children, a low level of vitamin D can cause a violation of the mineralization of the teeth, which leads to an increased

risk of the occurrence and progression of dental caries. In addition, the results of several current preclinical and clinical studies have revealed potential pathways through which vitamin D may affect periodontal health. Vitamin D levels may also be associated with the development of other dental diseases, such as orthodontic pathology, mucosal diseases, and certain types of oral cancer. This review is devoted to various manifestations of vitamin D deficiency and its role in the development of dental pathology in children and aims to summarize how the level of vitamin D can prevent the development of oral cavity diseases, which determines the need to use this vitamin in the active prevention of dental diseases. **Conclusions.** The state of nutrition of children in Ukraine today is not always balanced, characterized by an excess of energy and protein and an insufficient amount of vitamins and minerals. Given the lack of macro- and micronutrients in food, children need additional nutritional support, which is necessary for their health and development. Vitamin D deficiency causes a considerable number of metabolic disorders in the body, which are a possible cause of a number of dental diseases. The analysis of published data indicates the need for an individual approach, taking into account the physiological characteristics, individual requirements and lifestyle of children who are being prevented from vitamin D deficiency. **Prospects for further research.** The problem of the effect of vitamin D levels on children's dental health should be further studied in the future, considering biochemical, biophysical, morphological, molecular-genetic and clinical-epidemiological aspects. **Key words:** vitamin D, children, caries, periodontal disease, stomatitis, oncopathology.

Мета роботи. Виконати аналіз наукових публікацій щодо вивчення взаємозв'язку недостатності вітаміну D із хворобами порожнини рота у дітей.

Матеріали та методи. Проведено аналіз публікацій баз даних Web of Science, SpringerOpen, Structure (NCBI), HINARI, PubMed, Scopus з використанням комбінації ключових слів: «дефіцит вітаміну D», «пародонтит», «слизова оболонка порожнини рота», «vitamin D deficiency», «oral mucosa», «periodontitis». Критерії пошуку по роках – 2010–2023 рр. Відповідну додаткову літературу було включено після ручного пошуку у списках літератури включених статей. Журнали, присвячені ендокринології, дитячій стоматології, педіатрії, проблемам харчування, пародонтології, були вивчені вручну з метою пошуку статей.

Загальновідомо, що частота та інтенсивність основних стоматологічних

захворювань залежить від стану всього організму, від різних патологічних процесів в інших органах і тканинах, від характеру харчування і метаболізму, від функціональної активності нервової, ендокринної та інших систем.

Погіршення здоров'я дітей шкільного віку є результатом комплексного впливу різних за своїм походженням факторів: обтяженої спадко-

вості, соціально-економічних, освітніх та медико-організаційних проблем, екологічних факторів. Висока стоматологічна захворюваність дитячого населення України вже багато років залишається однією з актуальних медичних проблем. У різних вікових групах стабільно збільшується частота випадків карієсу, хвороб пародонту, порушень розвитку та формування зубів [1].

Одне з найважливіших місць серед факторів у формуванні стоматологічної патології у дітей належить, зокрема, недостатньому, незбалансованому харчуванню, низькій його якості і тим більше, відсутності необхідних продуктів. Харчування впливає на організм людини у всі вікові періоди, визначає і забезпечує оптимальний ріст і розвиток організму, включаючи зубо-щелепну систему, адаптацію до несприятливих факторів [2]. На сьогодні доведено, що особливості харчування у ранньому дитинстві не лише відіграють важливу роль у формуванні фізичного здоров'я та інтелектуального розвитку дитини, але й визначають істотно вищий ризик хронічної захворюваності у дорослому віці [3; 4].

За даними мультицентрового дослідження з оцінки харчування дітей раннього віку, проведеного в Україні у 2013 році Інститутом педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України спільно з медичними університетами м. Львова та м. Харкова, встановлено, що харчовий раціон малюків загалом є незбалансованим, містить надлишок енергії і білків та недостатню кількість численних мікроелементів і вітамінів. Найсуттєвішим виявився харчовий дефіцит цинку, заліза, кальцію і вітамінів A, D, E, B₆, B₁₂, B₁. Частота низького споживання заліза склала 68,29%, поширеність прихованого залізодефіциту – 47,12%, залізодефіцитної анемії – 4,8%.

До природно-незамінних чинників їжі, що входять до складу численних білків-ферментів, належать вітаміни. Вони каталізують і регулюють процеси обміну, забезпечують імунореактивність організму ступінь адаптації і рівень фізичного розвитку. Особливо велика роль вітамінів у дитячому віці, що пов'язано з інтенсивністю процесів росту, розвитку, формування організму, напруженістю обмінних процесів в цей період. Цим і пояснюється значно більша, порівняно з дорослими людьми, потреба в цих мікронутрієнтах у розрахунку на одиницю маси тіла [5].

Автори [6] проводили дослідження якості харчування дітей дошкільного віку, які проживають в різних екологічних та соціальних умовах Київської області та в м. Києві. Встановлено його

дисбаланс, нераціональність та чисельні поліну-трієнтні дефіцити як вітамінного характеру так і елементарного характеру. Отримані дані свідчать, що найбільш поширеними є гіповітамінози жиророзчинних вітамінів Е, А, D. Наступними за поширеністю були гіповітамінози групи В – фолієвої кислоти, В₁, В₂, В₁₂. Гіповітаміноз вітаміну С зустрічався у 17,5% випадків серед дітей м. Києва, дефіцит вітаміну А – 65%; дефіцит фолієвої кислоти становив 57,7% у дітей області і 46% у дітей міста, вітаміну D – 46,2% та 33,3% відповідно. При цьому в раціонах харчування сільських дітей більш виражений дефіцит деяких мінеральних речовин, наприклад, йоду, а кальцію – у раціонах харчування міських дітей. У сільських дітей спостерігалася більша недостатність йоду, хрому, магнію, селену, а у міських – калію, цинку, міді.

Авторами [7] прямим хіміко-аналітичним методом проведені визначення вмісту мікро-нутрієнтів у продуктах та показано, що овочі та фрукти, які ростуть на території Закарпаття, є досить хорошими джерелами вітаміну С, здатними забезпечити фізіологічні потреби організму в цьому незамінному мікронутрієнті при дотриманні культури харчування.

Рівні вмісту вітаміну D визначають згідно із запропонованою на Міжнародній науково-практичній конференції 2012 р. у Варшаві класифікацією (табл. 1).

Хоча, немає погоджених оптимальних рівнів 25 – гідроксиколекальциферолу (25-ОН-D) в сироватці крові, дефіцит вітаміну D, на думку багатьох експертів, встановлюється при рівні 25-ОН-D менше ніж 20 нг/мл (50 нмоль/л) [8]. Забезпеченість вітаміном D (за Gomez, 2003) при рівні 25-ОН-D > 40 нг/мл (> 100 нмоль/л) у дітей необхідно вважати достатньою, а рівень кальцидіолу 20–40 нг/мл (50–100 нмоль/л) – вважати D-гіповітамінозом, концентрацію 25-ОН-D 10–20 нг/мл (25–50 нмоль/л) – D-вітамінною недостатністю, D-вітамінний

дефіцит – < 10 нг/мл (< 25 нмоль/л) та D-гіпервітаміноз – > 88 нг/мл (220 нмоль/л) [9; 10].

Особлива увага, прикута до вітаміну D пояснюється двома причинами. По-перше, виявлена надзвичайно висока (до 50% від загальної популяції) поширеність у населення планети явної або прихованої D-вітамінної недостатності [11]. По-друге, встановлені нові дані щодо впливу вітаміну D на метаболізм і регуляцію багатьох важливих фізіологічних процесів у різні періоди життєдіяльності людського організму. Активні метаболіти цього вітаміну відіграють ключову роль у засвоєнні кальцію, мінералізації кісток та сприяють метаболізму фосфатів і магнію [12].

Регуляція вітаміном D фосфорно-кальцієвого обміну та метаболізму кісткової тканини, а також надання протизапального та імунотропного ефектів, вплив на клітинну проліферацію та диференціювання можуть суттєво позначатися на стані ротової порожнини [13; 14].

Визначення дефіциту вітаміну D у минулому за клінічним діагнозом харчового рахіту розширилося до визначення, заснованого на сироватковій концентрації 25-гідроксिवітаміну D (25ОНD). Хоча метаболіт 25ОНD не має фізіологічної функції, його широко використовують як показник для визначення рівня вітаміну D у людини, оскільки відображає надходження вітаміну D з їжею та ендогенний синтез, а також тому, що він є основною формою циркуляції вітаміну D із тривалим періодом напіввиведення (2–3 тижні). На противагу цьому, 1 α ,25(ОН)₂D, як активна форма, не є зручним показником для оцінювання загального рівня вітаміну D в організмі, оскільки він має короткий період напіввиведення (< 4 годин) [12].

Фактор кореляційного впливу вітаміну D на різноманітні стоматологічні захворювання ще не достатньо висвітлений у світовій науковій літературі [15].

Метаболізм кальцію та фосфору має важливий вплив на розвиток і функціонування органів

Таблиця 1

Клінічні прояви різних рівнів вмісту вітаміну D
(адаптовано за P. Płudowski et al., 2013; Т.Ф. Татарчук зі співавт., 2015)

Класифікація стану	Рівень вітаміну D нг/мл (нмоль/л)
Дефіцит	< 20 (< 50)
субоптимальний рівень	20–30 (50–75)
оптимальний рівень	30–50 (75–125)
високий вміст	50–100 (125–250)
небезпечний рівень	> 100 (> 250)
токсичний рівень	> 200 (> 500)

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 карієсом. Дослідження, що здійснені в різних країнах, довели ефективність застосування вітаміну D для зменшення поширеності карієсу [16–19]. Однак, автори [20] визначають, що дефіцит вітаміну D не пов'язаний із карієсом зубів у єгипетських дітей 3–5 років; вік і рівень гігієни порожнини рота значною мірою сприяли виникненню карієсу серед досліджуваної популяції.

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 та КНР стверджують протилежне [21; 22]. Відомо про здатність вітаміну D знижувати рівень загального холестерину, котрий, як свідчать експериментальні дослідження, негативно впливає на структуру емалі зачатків зубів у ембріонів мишей.

Процес мінералізації зубів відбувається паралельно з мінералізацією скелета, але при порушенні мінерального обміну відбуваються збої, аналогічні тим, що відбуваються в кістковій тканині. Вітамін D відіграє ключову роль у мінералізації кісток і зубів, і коли рівні нерегульовані, це може призвести до «рахітичного зуба», який є дефектним і гіпомінералізованим органом, дуже чутливим до уражень [23].

Основна біологічна основа впливу вітаміну D на мінералізацію зубів полягає в тому, що дефіцит (<10 нг/мл) викликає гіпокальціємію та гіпофосфатемію з вторинним гіперпаратиреозом (зумовленим гіпокальціємією). Цей гіперпаратиреоз сприяє кишковому всмоктуванню кальцію (Ca^{2+}) і виробленню нирками $1\alpha,25$ -дигідроксивітаміну D ($1,25[\text{OH}]_2\text{D}$), посилюючи обмін кісток, що призводить до підвищення рівня Ca^{2+} у сироватці крові та низького рівня неорга-

нічного фосфату [24]. Початкова гіпофосфатемія посилюється. Зрештою, втрата сигнальних шляхів вітаміну D у клітинах зубів з низькими концентраціями Ca^{2+} і фосфат-іонів пригнічує правильну мінералізацію зубів і виникають дефекти мінералізації [25].

Окрім ролі гомеостазу мінералізації, циркулюючий вітамін D може ініціювати сигнальний шлях через рецептори вітаміну D (VDR). VDR є ліганд-активованим фактором транскрипції, який контролює експресію генів через елементи вітаміну D (VDRE) [26]. Наприклад, деякі з цих чутливих генів впливають на кістку, мінеральний обмін, імунну відповідь, життєвий цикл і міграцію клітин, скелетні м'язи, детоксикацію та енергетичний обмін [27]. Вітамін D посилює VDR, що, у свою чергу, може індукувати структурні генні продукти, включаючи білки, що зв'язують кальцій, і різні протеїни позаклітинного матриксу (наприклад, емалі, амелогеніни, сіалоглікопротеїни дентину та фосфопропротеїни дентину), що призводить до утворення дентину та емалі [28].

Існують генетичні недоліки, що походять від мутацій, що кодують елементи метаболічного механізму вітаміну D. Ці генетичні умови викликають дефект мінералізації тканин, незважаючи на нормальне споживання вітаміну D або вплив сонячного світла, і, зрештою, підвищують ризик недосконалого амелогенезу та дентиногенезу, гіпоплазії емалі) або високий ризик карієсу [25].

Існують суперечливі данні, щодо взаємозв'язку рівня вітаміну D у матерів і карієсом раннього дитинства у нащадків [29,30]. Примітно, що на молочні зуби можуть впливати рівні $25(\text{OH})\text{D}$ у матері, незважаючи на вплив спадкових вад плоду [31]. Рівні вітаміну D у сироватці плода відповідають концентрації у матері та можуть використовуватися як стандартний сурогатний маркер для плода [32]. Таким чином, якщо рівень $25(\text{OH})\text{D}$ у матері стає незбалансованим, це може мати прямі наслідки для здоров'я дитини [33] і, зокрема, для розвитку зубів [34]. Характер дефекту мінералізації залежить від конкретного тижня вагітності, коли у матері виник дефіцит вітаміну D (VDD). Наприклад, приблизно на 13-му тижні після зачаття первинний центральний верхньощелепний різець людини починає кальцифікацію, і якщо є статус VDD, може бути гіпоплазія/дефект мінералізації на різцевій третині коронки. На сьогодні відомо, що VDD у матері на 12–16, 20–32 та 36–40 тижнях призводить до дефектів різцевої третини, середньої третини та шийної третини відповідно [35].

У рандомізованому клінічному дослідженні додавання вітаміну D під час вагітності показало, що вагітні жінки з < 15 нг/мл вітаміну D мали на 14% вищий ризик появи уражених тимчасових зубів. Навпаки, прийом високих доз вітаміну D під час вагітності був пов'язаний зі зниженням шансів дефектів емалі приблизно на 50% [36]. В іншому дослідженні прийом високих доз вітаміну D під час вагітності був пов'язаний із зниженням на 50% ризику дефектів емалі у новонароджених, що ще раз підтверджує ймовірну профілактичну роль вітаміну D для дефектів емалі [34].

Автори [37] стверджують, що статус вітаміну D (25ОНD) під час вагітності тісно корелює з 25ОНD плода та новонародженого. Кальцифікація молочних зубів починається з четвертого місяця внутрішньоутробного життя, а постійних – з народження. При дослідженні стоматологічних наслідків дефіциту/недостатності вітаміну D під час вагітності та дитинства в когорті з 81 новозеландської дитини, були отримані дані про вагітність і народження дітей та їхніх матерів, статус 25ОНD під час вагітності, пологів і через 5 місяців, а також проведені стоматологічні огляди. З 81 дитини 55% мали карієс зубів. Недостатність вітаміну D (25ОНD < 50 нмоль/л) під час третього триместру вагітності була пов'язана з підвищеним ризиком карієсу у дітей до 6 років.

Необхідність додаткового введення вітаміну D із профілактичною метою, особливо дітям на грудному вигодовуванні, обумовлена низькою концентрацією вітаміну D у жіночому молоці. Згідно даним досліджень [38] рівні 25ОНD у сироватці немовлят, які перебувають виключно на грудному вигодовуванні, значно підвищуються у віці 6 місяців, коли їхні матері перорально вводять 60 000 МО вітаміну D₃ щодня протягом 10 днів у ранньому післяпологовому періоді порівняно з немовлятами матерів, які не отримували вітаміну D₃. Тільки такі близькі до токсичних доз споживання вітаміну D матір'ю можуть повністю задовольнити потребу немовля у вітаміні D. Однак, ризик гіпервітамінозу D у жінок, які годують груддю, не дає змоги рекомендувати застосування високих доз вітаміну D у матері для профілактики і лікування дефіциту в дитини. За даними [39] поширеність дефіциту вітаміну D серед досліджуваних немовлят становила 74%. Вікова група новонароджених, низький соціально-економічний статус і дефіцит вітаміну D у матері були основними детермінантами дефіциту вітаміну D у немовлят.

Щодо дітей віком від 1 року, то на сьогодні серед фахівців продовжуються активні диску-

сії стосовно того, що становить «достатність», «недостатність» і «дефіцит» вітаміну D у цій віковій категорії. Після досягнення однорічного віку дитиною рівні вітаміну D у сироватці крові мають залишатися > 50 нмоль/л, рекомендованих American Academy of Pediatrics [40] та Інститутом медицини [41]. Факти свідчать, що більшість дітей не досягають цих граничних рівнів [42]. Дослідження показують, що від 16% до 54% підлітків мають концентрацію 25ОНD у сироватці крові ≤ 50 нмоль/л [43].

Нелікований карієс тимчасових і постійних зубів – найпоширеніше інфекційне захворювання, що має складну і багатофакторну етіологію. Результати епідеміологічних досліджень свідчать про те, що в Україні поширеність карієсу у 12-річних дітей становить 80,7%. Порівняно 60% дітей в Європі та 53% у світі не мають карієсу [44; 45]. Контроль рівня вітаміну D до зачаття є важливим для зниження ризику дефектів емалі молочних зубів і його слід контролювати під час вагітності та після пологів [14].

За даними авторів [46] карієс тимчасових та постійних зубів вражає 9% і 35% населення світу відповідно. Фактори навколишнього середовища, такі як карієсогенна дієта з високим вмістом вуглеводів, карієсогенні бактерії та погана гігієна порожнини рота – найбільш широко досліджені фактори ризику [47,48]. Тим не менш, піддаючись впливу одних і тих самих факторів ризику навколишнього середовища, деякі люди є більш сприйнятливими або стійкими до карієсу, ніж інші, тому одних лише факторів навколишнього середовища недостатньо, щоб пояснити поширеність і захворюваність на карієс [49]. Наразі дані підкреслюють зв'язок між низьким рівнем вітаміну D і високою поширеністю карієсу як у дітей, так і у дорослих, хоча механізм залишається невивченим [50; 51].

За літературними даними оптимальна концентрація вітаміну D (≥ 75 нмоль/л) пов'язана з нижчими шансами розвитку карієсу зубів у дітей [52]. Однак результати досліджень суперечливі. Результати дослідження впливу вітаміну D на профілактику карієсу показують, що добавки вітаміну D знижують ризик карієсу приблизно на 47%, але з низькою достовірністю [53; 54]. Інше дослідження підтверджує, що діти без карієсу мали вдвічі більшу ймовірність мати оптимальні концентрації вітаміну D (≥ 75 нмоль/л), а діти з важким раннім дитячим карієсом мали майже втричі більше шансів мати дефіцит на рівні (< 35 нмоль/л). [55]. З одного боку, важливо,

що сироватковий вітамін D не змінює структуру зубів, оскільки вона залишається незмінною, доки якийсь зовнішній фактор не спричинить її зношування. Незважаючи на це, очевидно, вітамін D запобігає каріозному ураженню через імунну регуляцію, сприяючи знищенню мікробів за допомогою пептидної активності [14].

Розвиток системної гіпоплазії емалі тісно пов'язаний з порушенням гомеостазу кальцію в організмі, що спостерігається внаслідок дефіциту вітаміну D [10].

Клінічні прояви дефіциту вітаміну D у ротовій порожнині можуть включати такі ознаки: 1) порушення послідовності прорізування зубів; 2) подовження періоду прорізування зубів; 3) порушення формування та мінералізації тканин зуба; 4) збільшення органічного матриксу дентину [56].

Позитивний вплив «сонячного вітаміну» вивчали і з погляду ендодонтії. Експериментальні дослідження свідчать про стимуляцію репаративного дентину після застосування комбінованого засобу, що містив вітамін D, на вічка кореневих каналів молярів у щурів [15].

Клінічно та експериментально доведено, що найважливішу роль у виникненні карієсу та запального процесу в пародонті грає інфекційний чинник [57; 58]. Але існує і ряд факторів, що сприяють розвитку запально-деструктивних змін – це локальні або місцеві чинники: рН середовища порожнини рота, анаеробна ніша, зміни резистентності організму на тлі загальних захворювань або ортодонтичного лікування [59].

Досліджено роль антимікробних пептидів (АМП) у зниженні активності карієсогенних бактерій [60,61]. Механізм, за допомогою якого знижується ризик розвитку карієсу зубів, ймовірно, полягає у продукції вітаміну D і супроводжується індукцією АМП, які мають антимікробні властивості [62]. АМП – це захисні пептиди господаря, переважно катіонні та амфіфільні молекули, які є важливими елементами вродженого імунітету проти кількох бактерій, грибів і вірусів [62]. Дослідження авторів [63] вказують не на конкретну роль одного АМП, а на їх комбінацію, та доцільність їх застосування для профілактики та лікування карієсу [60; 61]. Примітно, що *Streptococcus mutans*, основний етіологічний агент карієсу зубів, може протистояти АМП слини господаря, що пояснює його вірулентність у патофізіології карієсу [60; 64].

Авторами розглянуто питання щодо поширеності карієсу зубів і дефіциту вітаміну D у дітей у чотирьох азійських регіонах, обговорюються

пов'язані з ними фактори ризику та розглядаються глобальні докази зв'язку між карієсом зубів і вітаміном D у дітей. Поширеність карієсу у дітей коливалася від 40% до 97% у Східній Азії, 38–73,7% у Південній Азії та 26,5–74,7% у країнах Західної Азії. Крім того, була виявлена більш висока поширеність дефіциту вітаміну D у азійських дітей, навіть у країнах екваторіального регіону, коливаючись від 2,8% до 65,3% у Східній Азії, 5–66,7% у Південній Азії, 4–45,5% у Західній Азії та 38,1% – 78,7% в країнах Центральної Азії. Ожиріння, вік, жіноча стать, сезон, більш темна пігментація шкіри, менший вплив сонячного світла та низьке споживання їжі, що містить вітамін D, були важливими факторами, пов'язаними зі зниженням вмісту D у сироватці крові дітей цього регіону [17].

Опубліковані результати досліджень показали зв'язок між зниженою щільністю альвеолярної кісткової тканини, остеопорозом, 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 [65; 66]. Пародонтит характеризується ураженням тканин, що оточують зуб, викликаним імунозапальною відповіддю організму на бактеріальну інвазію. Оскільки вітамін D відіграє вирішальну роль у метаболізмі кісткової тканини та підтримці імунної відповіді, є підстава припускати, що його дефіцит може впливати на патогенез захворювання та негативно позначатися на стані пародонту [67]. У Європейському консенсусі 2017 року зазначено, що неадекватний статус вітаміну D впливає на здоров'я пародонта та функції порожнини рота [56].

В кількох перехресних дослідженнях порівнювали рівні вітаміну D у пацієнтів з пародонтитом і без. Результати суперечливі. В більшості висновків показано, що пародонтит був пов'язаний з нижчими рівнями вітаміну D порівняно з «непародонтитом» [68; 69], згідно інших досліджень не було ніяких відмінностей [70].

Дані дослідження NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey), проведеного в США, показали, що в осіб з високим рівнем вітаміну D симптом кровотечі при зондуванні спостерігався на 20% рідше, ніж в осіб з нижчим рівнем [71].

Отримані авторами результати свідчать про те, що у більшості обстежених дітей

спостерігався дефіцит або субоптимальний рівень 25(OH)D у сироватці крові. Виявлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D сироватки крові та показниками структурно-функціонального стану кісткової тканини у хлопців, більше виражений у віці 12 років – між усіма значеннями ультразвукової денситометрії, тоді як у 15 – з показниками швидкості поширення ультразвуку через кістку. У 15-річних дітей встановлено наявність негативного кореляційного зв'язку між інтенсивністю карієсу та концентрацією 25(OH)D у сироватці крові.

Активний метаболіт вітаміну D – 1,25(OH)₂D₃ приймає участь у специфічному імунному захисті і надає протизапальний ефект, впливаючи на

T- і В-лімфоцити, інгібуючи вироблення прозапальних ІЛ-6 та ІЛ-8, які беруть участь у розвитку гострого запалення [72; 73]. Регуляція неспецифічної імунної відповіді відбувається шляхом стимуляції синтезу антимікробних пептидів (дефензинів та кателіцидину) через рецептори вітаміну D (VDR), що знаходяться в моноцитах, макрофагах, нейтрофілах та дендритних клітинах [74]. Один з дефензинів – β-дефензин-дефензин 2 проявляє антимікробну активність проти патогенів ротової порожнини, включаючи бактерії, асоційовані з розвитком пародонтиту (*Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* і *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) [68; 69].

Повідомляється про 5-річного пацієнта з раннім розвитком пародонтиту на фоні дефіциту вітаміну D та мутацією рецептора вітаміну D (VDR). Хлопчик приймав, за призначенням лікаря, вітамін D та препарати кальцію, а також проводилося систематичне пародонтологічне лікування. Протягом 12 років стан пародонту у цього пацієнта залишався стабільним. Дослідження *in vitro* показало, що вітD може стимулювати експресію лужної фосфатази (ALP), кісткового морфогенетичного білка 2 (BMP2), кісткового гамма-карбоксіглютаматного білка (BGLAP) та VDR у ранньому віці. Тим часом, вітамін D може знижувати рівні експресії мРНК інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-8 (ІЛ-8), інтерлейкіну-1β (ІЛ-1β) та рівні білка ІЛ-6 у факторі некрозу пухлини-α [75]. Таким чином, достатній запас вітаміну D може бути потенційним засобом лікування пародонтиту, спричиненого недостатністю вітаміну D.

Використання вітаміну D в лікуванні та профілактиці захворювань тканин пародонту може бути ефективним унаслідок таких його власти-

востей: вітамін D збільшує антимікробний захист порожнини рота шляхом стимулювання експресії антимікробних білків, таких як кателіцидин та β-дефензин 2; знижує запальну реакцію організму шляхом зменшення експресії прозапальних цитокінів (ІЛ1-β, ІЛ6, TNF-α, ІЛ17) та збільшує виділення протизапальних цитокінів (ІЛ10, TGF-β); зменшує резорбцію альвеолярного відростка, впливаючи як загально на кісткову систему, так і місцево на альвеолярний відросток [76]. 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 [77].

В результаті аналізу багаточисельної літератури автори прийшли до висновків: вітамін D регулює обмін кальцію та фосфатів, підтримуючи необхідний їх рівень у крові, впливає на органи та тканини організму людини, забезпечує їх нормальне функціонування та попереджує розвиток багатьох захворювань; результатами досліджень виявлено взаємозв'язок між рівнем метаболітів вітаміну D та захворюваннями тканин пародонта; вітамін D впливає на всі ланки патогенезу генералізованого пародонтиту, а саме на пародонтопатогени, імунну та кісткову системи; використання в комплексному лікуванні та профілактиці вітаміну D сприяє зменшенню резорбції альвеолярного відростка та патологічних процесів у тканинах пародонта. Як доклінічні, так і клінічні дослідження підтверджують ідею про те, що вітамін D через свій метаболічний шлях може брати участь у патогенезі пародонтиту, впливаючи на мінеральну щільність зубів і зворотно корелюючи з тяжкістю захворювання пародонтиту [78].

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, синдрому Бехчета та Шегрена [79; 80]. Істотна участь вітаміну D у системі вродженого та набутого імунітету, вплив на синтез прозапальних цитокінів, виявлення VDR на макрофагах, дендритних клітинах, Т- та В-лімфоцитах може пояснювати його потенційний зв'язок з патогенезом хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту (ХРАС) [81; 82] Автори [83] показали, що існує статистично значима різниця між групами по рівню вітаміну D в сироватці крові. Дослідження показало значну різницю в рівні вітаміну D між пацієнтами з ХРАС та здоровою контрольною

групою. Не виявлено кореляції між статусом вітаміну D та тяжкістю захворювання. Відповідно до низки досліджень [84], у пацієнтів з ХРАС рівень сироваткового 25(OH)D був значно нижчим, ніж у здорових людей з аналогічними віковими та гендерними параметрами. Однак інше дослідження [85], продемонструвала відсутність суттєвої різниці щодо рівня вітаміну D у сироватці крові таких пацієнтів.

Дослідження показали, що дефіцит вітаміну D підвищує ризик перорального кандидозу, в тому числі у ВІЛ-позитивних пацієнтів [86].

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 [87]. Одним з найбільш поширених злоякісних новоутворень області голови та шиї є плоскоклітинна карцинома порожнини рота, яка щорічно налічує понад 300 000 нових випадків у всьому світі [88].

Протипухлинна активність $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у ряді клітин забезпечується його здатністю індукувати апоптоз, інгібувати інвазію, клітинну проліферацію та ангиогенез пухлини. У ракових клітинах $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ активує інгібітори цикліна залежних кіназ (p21, p27), мітогенні фактори росту (IGF-1, EGF) і сприяє активації TGF- β , таким чином виявляючи антипроліферативні властивості [89]. Згідно з дослідженням, більш ніж у 74% пацієнтів з плоскоклітинною карциномою порожнини рота виявлено зниження рівня сироваткового вітаміну D порівняно з контрольною групою, яка не має раку в анамнезі. Позитивний зв'язок між ризиком виникнення плоскоклітинної карциноми і дефіцитом вітаміну D, особливо при рівні нижче 25 нг/мл, підвищує ймовірність розвитку злоякісного новоутворення в 1,65 рази [14].

Автори [87] дійшли висновку, що пацієнти з плоскоклітинною карциномою порожнини рота, отримувачи вітамін D у дозі 1000 МО на день протягом 3 міс, показали зменшення побічних ефектів, пов'язаних з хіміотерапією. Відзначалися зниження проявлення мукозиту (зменшення гіперемії, набряку, виразок і болю), поліпшення функції ковтання та підвищення якості життя в порівнянні з пацієнтами, які не отримували вітамін D.

Висновки. 1. Стан харчування дітей в Україні сьогодні не завжди є збалансованим, характеризується надлишком енергії і білків та недостатньою кількістю вітамінів і мінералів. Враховуючи дефіцит макро-та мікронутрієнтів у продуктах харчу-

вання, діти потребують додаткової нутритивної підтримки, що необхідна для їх здоров'я та розвитку.

2. Недостатність вітаміну D викликає в організмі чималу кількість метаболічних відхилень, які є можливою причиною низки стоматологічних захворювань.

3. Можна припустити, що вплив рівня вітаміну D на стоматологічну патологію пояснюється передусім порушенням фосфорно-кальцієвого обміну, в тому числі генетичного генезу, а також пригніченням процесів імунітету.

4. Аналіз опублікованих даних свідчить про необхідності індивідуального підходу, з урахуванням фізіологічних особливостей, індивідуальних вимог і способу життя дітей, яким проводиться профілактика дефіциту вітаміну D.

5. Значення недостатності вітаміну D в розвитку стоматологічної патології висвітлено в фаховій літературі недостатньо.

Перспективи подальших досліджень. Проблемі впливу рівня вітаміну D на стоматологічне здоров'я дітей необхідно продовжувати вивчати надалі, розглядаючи біохімічні, біофізичні, морфологічні, молекулярно-генетичні та клініко-епідеміологічні аспекти. Для уточнення причинно-наслідкового зв'язку, а також для вирішення питання про доцільність оцінки статусу вітаміну D та необхідності компенсації його дефіциту доцільно проведення подальших досліджень. Реалізація таких досліджень сприятиме забезпеченню стоматологічного здоров'я дітей.

Література:

1. Вороненко Ю.В., Мазур І.П., Павленко О.В. Стоматологічна допомога в Україні: аналіз основних показників діяльності за 2018 рік : довідник. Кропивницький : Поліум, 2019. 176 с.
2. Скульська С.В. Використання імуномодуляторів і полімінерального комплексу у профілактиці карієсу зубів у дітей, які часто хворіють. *Новини стоматології*. 2002. № 3. С. 97–100.
3. Няньковський С.Л., Шадрін О.Г., Клименко В.А. та ін. Харчові дефіцити у дітей перших 3 років життя за даними мультицентрового дослідження в Україні. *Здоров'я дитини*. 2013. № 5(48). С. 89–97.
4. Няньковський С.Л., Івахненко О.С., Добрянський О.С. та ін. Щодо впровадження концепції «Харчування нового життя. 1000 днів» в Україні. *Здоров'я дитини*. 2014. № 5(56). С. 73–77.
5. Парац А.М., Корзун В.Н., Козярин І.П. та ін. Проблема мікроелементів у харчуванні населення України та шляхи її вирішення. *Проблеми харчування*. 2007. № 1. С. 5–11.

6. Луценко О.Г., Магасар І.Т., Данилюк С.В., Петрищенко Л.М., Магасар В.І. Вплив харчування на стан здоров'я дітей дошкільного віку. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013. Вип. 3. Т. 1(102). С. 111–115
7. Казакова Р.В., Мельник В.С., Булей Л.Ф. Вміст вітаміну С у продуктах, вирощених на території Закарпатської області. *Науковий вісник Ужгородського університету*. 2013. Вип. 3(48). С.192–194.
8. Holick M.F. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. *Mayo Clin. Proc.* 2006. Vol. 81(3). P. 353–373.
9. Povogoznyuk, V., Balatska, N. Vitamin D Deficiency in the Population of Ukraine and the Risk Factors for its Development. *Pain, Joints, Spine*. 2022 № 4.08. P. 5–11. doi: 10.22141/2224-1507.0.04.08.2012.82908
10. Ониськова О.В., Чугу Т.В., Курець О.О. Вітамін D. Дефіцит та ризик виникнення патології твердих тканин зубів. *Вісник морфології*. 2015. № 1. Т. 21. С. 259–262
11. Şener G., Koçer Z.A., Bayrak T., Bayrak A., Gümüş A. Serum Vitamin D, Zinc Levels and the Relationship between them in Children and Adolescents. *Clin Lab*. 2022. № 68(8). doi: 10.7754/Clin.Lab.2021.211003
12. Марушко Ю.В., Гищак Т.В. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей. Стан проблеми у світі та Україні. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2021. № 4(116). С. 3645. doi: 10.15574/SP.2021.116.36
13. Khammissa R.A.G., Fourie J., Motswaledi M.H., Ballyram R., Lemmer J., Feller L. The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. *Biomed Res Int*. 2018. P. 1–9. doi: 10.1155/2018/9276380
14. 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). P. 1471. doi: 10.3390/nu12051471
15. Кутельмах О.І. Взаємозв'язок вітаміну D, гомоцистеїну та стоматологічних захворювань (огляд літератури) *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12. № 1(29). С.104–112.
16. Hu Z., Zhou F., Xu H. Circulating vitamin C and D concentrations and risk of dental caries and periodontitis: A Mendelian randomization study. *J Clin Periodontol*. 2022. № 49(4). P. 335–344. doi: 10.1111/jcpe.13598
17. Almoudi M.M., Hussein A.S., Abu Hassan M.I., Schroth R.J. Dental caries and vitamin D status in children in Asia. *Pediatr Int*. 2019. № 61(4). P. 327–338. doi: 10.1111/ped.13801
18. Wójcik D., Szalewski L., Pietryka-Michałowska E., Borowicz J., Pels E., Beń-Skowronek I. Vitamin D₃ and Dental Caries in Children with Growth Hormone Deficiency. *Int J Endocrinol*. 2019. P. 2172137. doi: 10.1155/2019/2172137
19. Carvalho Silva C., Gaviña S., Manso M.C., Rodrigues R., Martins S., Guimarães J.T., Santos A.C., Melo P. Serum Levels of Vitamin D and Dental Caries in 7-Year-Old Children in Porto Metropolitan Area. *Nutrients*. 2021. № 13(1). P. 166. doi: 10.3390/nu13010166
20. El Shiekh M.A., Hanafy R.M.H. Relationship between vitamin D status and caries experience in a group of Egyptian children: a cross-sectional study. *BMC Oral Health*. 2023. № 23(1). P. 374. doi: 10.1186/s12903-023-03065-0
21. Herzog K., Scott J.M., Hujoel P., Seminario A.L. Association of vitamin D and dental caries in children: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005–2006. *J Am Dent Assoc*. 2016. № 147(6). P. 413–420. doi: 10.1016/j.adaj.2015.12.013
22. Izakovicova Holla L., Borilova Linhartova P., Kastovsky J., Bartosova M., Musilova K., Kukla L., Kukletova M. Vitamin D Receptor TaqI Gene Polymorphism and Dental Caries in Czech Children. *Caries Res*. 2017. № 51(1). P. 7–11. doi: 10.1159/000452635
23. D'Ortenzio L., Kahlon B., Peacock T., Salahuddin H., Brickley M. The rachitic tooth: Refining the use of interglobular dentine in diagnosing vitamin D deficiency. *Int J Paleopathol*. 2018. № 22. P. 101–108. doi: 10.1016/j.ijpp.2018.07.001
24. Bergwitz C., Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med*. 2010. № 61. P. 91–104. doi: 10.1146/annurev.med.051308.111339
25. Foster B.L., Nociti F.H.Jr, Somerman M.J. The rachitic tooth. *Endocr Rev*. 2014. № 35(1). P. 1–34. doi: 10.1210/er.2013-1009
26. Pike J.W., Meyer M.B. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012. № 38(1). P. 13–27. doi: 10.1016/j.rdc.2012.03.004
27. Pike J.W., Meyer M.B., Bishop K.A. Regulation of target gene expression by the vitamin D receptor – an update on mechanisms. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012. № 13(1). P. 45–55. doi: 10.1007/s11154-011-9198-9
28. Nireeksha N., Hegde M.N., Shetty S.S., Kumari S.N. FOK I Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Risk of Dental Caries: A Case-Control Study. *Int J Dent*. 2022. № 5. P. 6601566. doi: 10.1155/2022/6601566
29. Beckett D.M., Broadbent J.M., Loch C., Mahoney E.K., Drummond B.K., Wheeler B.J. Dental Consequences of Vitamin D Deficiency during Pregnancy and Early Infancy: An Observational Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022. № 19(4). P. 1932. doi: 10.3390/ijerph19041932
30. Rogalnikovaite K., Bendoraitiene E., Andruskeviciene V. Associations of Prenatal Vitamin D status with Oral Health in Offspring: A Systematic Review. *Oral Health Prev Dent*. 2022. № 20(1). P. 393–400. doi: 10.3290/j.ohpd.b3505831

31. Singleton R., Day G., Thomas T., Schroth R., Klejka J., Lenaker D., Berner J. Association of Maternal Vitamin D Deficiency with Early Childhood Caries. *J Dent Res*. 2019. № 98(5). P. 549–555. doi: 10.1177/0022034519834518
32. Suárez-Varela M.M., Uçar N, Peraita-Costa I., Huertas M.F., Soriano J.M., Llopis-Morales A., Grant W.B. Vitamin D-Related Risk Factors for Maternal Morbidity during Pregnancy: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022. № 14(15). P. 3166. doi: 10.3390/nu14153166
33. Karras S.N., Fakhoury H., Muscogiuri G., Grant W.B., van den Ouweland J.M., Colao A.M., Kotsa K. Maternal vitamin D levels during pregnancy and neonatal health: evidence to date and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016. № 8(4). P. 124–135. doi: 10.1177/1759720X16656810
34. Nørrisgaard P.E., Haubek D., Kühnisch J., Chawes B.L., Stokholm J., Bønnelykke K., Bisgaard H. Association of High-Dose Vitamin D Supplementation During Pregnancy With the Risk of Enamel Defects in Offspring: A 6-Year Follow-up of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2019. № 173(10). P. 924–930. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.2545
35. Reed S.G., Voronca D., Wingate J.S., Murali M., Lawson A.B. et al. Prenatal vitamin D and enamel hypoplasia in human primary maxillary central incisors: a pilot study. *Pediatr Dent J*. 2017. № 27(1). P. 21–28. doi: 10.1016/j.pdj.2016.08.001
36. Tanaka K., Hitsumoto S., Miyake Y., Okubo H., Sasaki S., Miyatake N., Arakawa M. Higher vitamin D intake during pregnancy is associated with reduced risk of dental caries in young Japanese children. *Ann Epidemiol*. 2015. № 25(8). P. 620–625. doi: 10.1016/j.annepidem.2015.03.020
37. Beckett D.M., Broadbent J.M., Loch C., Mahoney E.K., Drummond B.K., Wheeler B.J. Dental Consequences of Vitamin D Deficiency during Pregnancy and Early Infancy—An Observational Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022. № 19(4). P. 1932. doi: 10.3390/ijerph19041932
38. Naik P., Faridi M.M.A., Batra P., Madhu S.V. Oral Supplementation of Parturient Mothers with Vitamin D and Its Effect on 25OHD Status of Exclusively Breastfed Infants at 6 Months of Age: A Double-Blind Randomized Placebo Controlled Trial. *Breastfeed Med*. 2017. № 12(10). P. 621–628. doi: 10.1089/bfm.2016.0164
39. Chacham S., Rajput S., Gurnurkar S., Mirza A., Saxena V. et al. Prevalence of Vitamin D Deficiency Among Infants in Northern India: A Hospital Based Prospective Study. *Cureus*. 2020. № 12(11). P. e11353. doi: 10.7759/cureus.11353
40. Wagner C.L., Hulse T.C., Fanning D., Ebeling M., Hollis B.W. High-dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants: a 6-month follow-up pilot study. *Breastfeed Med*. 2006. № 1(2). P. 59–70. doi: 10.1089/bfm.2006.1.59
41. Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B. (Ed.). Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC) : National Academies Press (US), 2011.
42. Wójcik M., Jaworski M., Pludowski P. 25(OH)D Concentration in Neonates, Infants, and Toddlers From Poland—Evaluation of Trends During Years 1981–2011. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018. № 9. P. 656. doi: 10.3389/fendo.2018.00656
43. Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M., Carter G., Chlebna-Sokół D., Czech-Kowalska J. et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol*. 2013. № 64(4). P. 319–327. doi: 10.5603/ep.2013.0012
44. Денъга О.В., Пинда М.Я., Ковальчук В.В. Поширеність і інтенсивність карієсу у дітей, які проживають в умовах дефіциту фтору в питній воді. *Вісник проблем біології та медицини*. 2014. № 3(109). Вип. 2, С. 328–330.
45. Дуда К.М., Лебідь О.І. Поширення стоматологічних захворювань серед дітей віком 6–9 років. *Клінічна стоматологія*. 2019. № 1. С. 48–51. doi: 10.11603/2311-9624.2019.1.10147
46. Kassebaum N.J., Bernabé E., Dahiya M., Bhandari B., Murray C.J., Marcenes W. Global burden of untreated caries: a systematic review and metaregression. *J Dent Res*. 2015. № 94(5). P. 650–658. doi: 10.1177/0022034515573272
47. Conrads G., About I. Pathophysiology of Dental Caries. *Monogr Oral Sci*. 2018. № 27. P. 1–10. doi: 10.1159/000487826
48. Годованець О.В., Котельбан А.В., Гринкевич Л.Г., Романюк Д.Г. Чинники ризику розвитку захворювань твердих тканин зубів у дітей. Сучасний стан питання. *Медицина сьогодні і завтра*. 2019. № 4(85). С. 111–120. doi: 10.35339/msz.2019.85.04.16
49. Rosier B.T., Marsh P.D., Mira A. Resilience of the Oral Microbiota in Health: Mechanisms That Prevent Dysbiosis. *J Dent Res*. 2018. № 97(4). P. 371–380. doi: 10.1177/0022034517742139
50. Zhou F., Zhou Y., Shi J. The association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and dental caries in US adults. *Oral Dis*. 2020. № 26(7). P. 1537–1547. doi: 10.1111/odi.13360
51. Chhonkar A., Gupta A., Arya V. Comparison of Vitamin D Level of Children with Severe Early Childhood Caries and Children with No Caries. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2018. № 11(3). P. 199–204. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1511
52. Akinkugbe A.A., Moreno O., Brickhouse T.H. Serum cotinine, vitamin D exposure levels and dental caries experience in U.S. adolescents. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2019. № 47(2). P. 185–192. doi: 10.1111/cdoe.12442

53. Kühnisch J., Thiering E., Heinrich-Weltzien R., Hellwig E., Hickel R., Heinrich J. Fluoride/vitamin D tablet supplementation in infants-effects on dental health after 10 years. *Clin Oral Investig.* 2017. № 21(7). P. 2283–2290. doi: 10.1007/s00784-016-2021-y
54. Hujoel P.P. Vitamin D and dental caries in controlled clinical trials: systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2013. № 71(2). P. 88–97. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00544.x
55. Schroth R.J., Levi J.A., Sellers E.A., Friel J., Kliewer E., Moffatt M.E. Vitamin D status of children with severe early childhood caries: a case-control study. *BMC Pediatr.* 2013. № 25. P. 13:174. doi: 10.1186/1471-2431-13-174
56. Chapple I.L., Bouchard P., Cagetti M.G., Campus G., Carra M.C., Cocco F. et al. Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 2017. № 44. Suppl. 18. P. 39–51. doi: 10.1111/jcpe.12685
57. Кузенко Є.В., Романюк А.М. Запальні захворювання пародонта: патогенез та морфогенез : монографія. Суми : Сумський державний університет, 2016. 137 с.
58. Neely A.L., Holford T.R., Loe H. The natural history of periodontal disease in man. Risk factors for progression of attachment loss in individuals receiving no oral health care. *J. Periodontol.* 2011. Vol. 72. № 28. P. 1006–1015.
59. Ковач І.В., Гутарова Н.В. Динаміка антимікробних пептидів в порожнині рота при запальних захворюваннях пародонту на тлі ортодонтичного лікування. *Вісник стоматології.* 2020. № 2(111). Т. 36. С. 59–61.
60. Goeke J.E., Kist S., Schubert S., Hickel R., Huth K.C., Kollmuss M. Sensitivity of caries pathogens to antimicrobial peptides related to caries risk. *Clin Oral Investig.* 2018. № 22(7). P. 2519–2525. doi: 10.1007/s00784-018-2348-7
61. Chen Z., Yang G., Lu S., Chen D., Fan S., Xu J., Wu B., He J. Design and antimicrobial activities of LL-37 derivatives inhibiting the formation of *Streptococcus mutans* biofilm. *Chem Biol Drug Des.* 2019. № 93(6). P. 1175–1185. doi: 10.1111/cbdd.13419
62. Wong J.H., Ye X.J., Ng T.B. Cathelicidins: peptides with antimicrobial, immunomodulatory, anti-inflammatory, angiogenic, anticancer and procancer activities. *Curr Protein Pept Sci.* 2013. № 14(6). P. 504–514. doi: 10.2174/13892037113149990067.
63. Colombo N.H., Ribas L.F., Pereira J.A., Kreling P.F., Kressirer C.A., Tanner A.C., Duque C. Antimicrobial peptides in saliva of children with severe early childhood caries. *Arch Oral Biol.* 2016. № 69. P. 40–46. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.05.009
64. Malcolm J., Sherriff A., Lappin D.F., Ramage G., Conway D.I., Macpherson L.M., Culshaw S. Salivary antimicrobial proteins associate with age-related changes in streptococcal composition in dental plaque. *Mol Oral Microbiol.* 2014. № 29(6). P. 284–293. doi: 10.1111/omi.12058
65. Li W., Zhu W., Hou J., Meng H. Vitamin D-binding protein expression in healthy tooth and periodontium: an experimental study both in monkeys in vivo and in humans in vitro. *J Periodontal Res.* 2017. № 52(4). P. 755–760. doi: 10.1111/jre.12445
66. Huang W., Li W., Liu J., Hou J., Meng H. Ferritin expression in the periodontal tissues of primates. *Eur J Histochem.* 2019. № 63(3). P. 3046. doi: 10.4081/ejh.2019.3046
67. Laky M., Bertl K., Haririan H., et al. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with periodontal disease. *Clin Oral Investig.* 2017. № 21(5). P. 1553–1558. doi.org/10.1007/s00784-016-1965-2
68. Anbarcioglu E., Kirtiloglu T., Öztürk A., Kolbakir F., Acıkgöz G., Colak R. Vitamin D deficiency in patients with aggressive periodontitis. *Oral Dis.* 2019. № 25(1). P. 242–249. doi: 10.1111/odi.12968
69. Isola G., Alibrandi A., Rapisarda E., Matarese G., Williams R.C., Leonardi R. Association of vitamin D in patients with periodontitis: A cross-sectional study. *J Periodontal Res.* 2020. № 55(5). P. 602–612. doi: 10.1111/jre.12746
70. Bi C.S., Wang J., Qu H.L., Li X., Tian B.M., Ge S., Chen F.M. Calcitriol suppresses lipopolysaccharide-induced alveolar bone damage in rats by regulating T helper cell subset polarization. *J Periodontal Res.* 2019. № 54(6). P. 612–623. doi: 10.1111/jre.12661
71. Dietrich T., Joshipura K.J., Dawson-Hughes B., Bischoff-Ferrari H.A. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D3 and periodontal disease in the US population. *Am J Clin Nutr.* 2004. № 80(1). P. 108–113. doi: 10.1093/ajcn/80.1.108
72. Agrawal A.A., Kolte A.P., Kolte R.A., et al. Evaluation and comparison of serum vitamin D and calcium levels in periodontally healthy, chronic gingivitis and chronic periodontitis in patients with and without diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Acta Odontol Scand.* 2019. № 77(8). P. 592–599. doi: 10.1080/00016357.2019.1623910
73. Elenkova M., Tipton D.A., Karydis A., Stein S.H. Vitamin D attenuates human gingival fibroblast inflammatory cytokine production following advanced glycation end product interaction with receptors for AGE. *J Periodontal Res.* 2019. № 54(2). P. 154–163. doi: 10.1111/jre.12613
74. Krawiec M., Dominiak M. The role of vitamin D in the human body with a special emphasis on dental issues: Literature review. *Dent Med Probl.* 2018. № 55(4). P. 419–424. doi: 10.17219/dmp/99051

75. Qi G., Yu K., Feng Y., Zhang Y., Shao Q., Yu M. et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 promotes early osteogenic differentiation of PDLSCs and a 12-year follow-up case of early-onset vitamin D deficiency periodontitis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2021. № 208. P. 105805. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105805
76. Мазур І.П., Новошицький В.С. Вітамін D: метаболізм, функції та важливість для організму людини. Роль у патогенезі генералізованого пародонтиту. Частина 2. *Современная стоматология.* 2015. № 4. С. 51–54.
77. Qin X., Shao L., Zhang L., Ma L., Xiong S. Investigation of Interaction between Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Environmental Factors in Early Childhood Caries in Chinese Children. *Biomed Res Int.* 2019. № 17. P. 4315839. doi: 10.1155/2019/4315839
78. Jagelavičienė E., Vaitkevičienė I., Šilingaitė D., Šinkūnaitė E., Daugėlaitė G. The relationship between vitamin D and periodontal pathology. *Medicina.* 2018. № 54. P. 45. doi: 10.3390/medicina54030045
79. Nazeer J., Singh S., Jayam C., Singh R., Iqbal M.A., Singh R. Assessment of the Role of Vitamin D in the Treatment of Oral Lichen Planus. *J Contemp Dent Pract.* 2020. № 21(4). P. 390–395.
80. Başarslan F., Kaba İ. Evaluation of Vitamin D Levels in Pediatric Patients With Recurrent Aphthous Stomatitis. *Cureus.* 2022. № 14(11). P. e32064. doi: 10.7759/cureus.32064
81. Feller L. The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. *Biomed Res Int.* 2018. P. 1–9. doi: 10.1155/2018/9276380
82. Bahramian A., Falsafi P., Abbasi T., Ghanizadeh M., Abedini M., Kavooosi F. et al. Comparing Serum and Salivary Levels of Vitamin D in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis and Healthy Individuals. *J Dent (Shiraz).* 2018. № 19(4). P. 295–300.
83. Nalbantoğlu B., Nalbantoğlu A. Vitamin D Levels in Children With Recurrent Aphthous Stomatitis. *Ear Nose Throat J.* 2020. № 99(7). P. 460–463. doi: 10.1177/0145561319882783
84. Oztekin A., Oztekin C. Vitamin D levels in patients with recurrent aphthous stomatitis. *BMC Oral Health.* 2018. № 18(1). P. 1–5. doi: 10.1186/s12903-018-0653-9
85. Krawiecka E., Ślebioda Z., Szponar E., et al. Vitamin D status in recurrent aphthous stomatitis. *Advances in Dermatology and Allergology. Postępy Dermatologii i Alergologii.* 2017. № 34(6). P. 612. doi: 10.5114/pdia.2017.69683
86. Mumena C.H., Mudhihiri M.H., Sasi R., Mlawa M., Nyerembe S., Akimbekov N.S., Razzaque M.S. The relevance of vitamin D in the oral health of HIV infected patients. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2021. № 211. P. 105905. doi: 10.1016/j.jsbmb.2021.105905
87. Anand A., Singh S., Sonkar A.A., Husain N., Singh K.R., Singh S., Kushwaha J.K. 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. *Contemp Oncol (Pozn).* 2017. № 21(2). P. 145–151. doi: 10.5114/wo.2017.68623
88. Rivera C., Oliveira A.K., Costa R.A.P. et al. Prognostic biomarkers in oral squamous cell carcinoma: A systematic review. *Oral Oncology.* 2017. № 72. P. 38–47. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.07.003
89. Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A. et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiological reviews.* 2016. № 96(1). P. 365–408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015

References:

- Voronenko, Ju.V., Mazur, I.P. & Pavlenko, O.V. (2019). Stomatologichna dopomoga v Ukraini: analiz osnovnyh pokaznykiv dijalnosti za 2018 rik : dovidnyk. – [Dental care in Ukraine: analysis of the main performance indicators for 2018 : handbook]. Kropyvnyckyj : Polium. 176 p. [in Ukrainian]
- Skulskaja, S.V. (2002). Vykorystannja imunomoduljatoriv i polimineralnogo kompleksu u profilaktyci karijesu zubiv u ditej, jaki chasto hvorijut – [The use of immunomodulators and poly mineral complex in the Prevention of dental caries in children who are often ill]. *Novyny stomatologii – Dental News.* No. 3. P. 97–100. [in Ukrainian]
- Njankovskyy, S.L., Shadrin, O.G., Klymenko, V.A. et al. (2013). Harchovi deficyty u ditej pershyh 3 rokiv zhyttja za danymy multycentrovogo doslidzhennja v Ukraini – [Nutritional deficiencies in children of the first 3 years of life according to a multicenter study in Ukraine]. *Zdorovja dytyny – Childs health.* No. 5(48). P. 89–97. [in Ukrainian]
- Njankovskyy S.L., Ivahnenko O.S., Dobrjanskyj O.S. ta in. (2014). Shhodo vprovadzhenja koncepcii “Harchuvannja novogo zhyttja. 1000 dnyv” v Ukraini – [On the implementation of the concept of “Nutrition of a new life. 1000 days” in Ukraine]. *Zdorovja dytyny – Childs health.* No. 5(56). P. 73–77. [in Ukrainian]
- Parac A.M., Korzun V.N., Kozjaryn I.P. et al. (2007). Problema mikroelementiv u harchuvanni naseleennja Ukrainy ta shljahy ii vyrishennja – [The problem of trace elements in the nutrition of the population of Ukraine and ways to solve it]. *Problemy harchuvannja – Nutrition issues.* No. 1. P. 5–11. [in Ukrainian]
- Lucenko O.G., Matasar I.T., Danyljuk S.V., Petryshhenko L.M. & Matasar V.I. (2013). Vplyv harchuvannja na stan zdorovja ditej doshkilnogo viku – [The impact of nutrition on the health status of preschool children]. *Visnyk problem biologii i medycyny – Bulletin of problems of biology and medicine.* Vol. 3. No. 1(102). P. 111–115. [in Ukrainian]

7. Kazakova R.V., Melnyk V.S. & Bulej L.F. (2013). mist vitaminu S u produktah, vyroshhenyh na terytorii Zakarpatskoi oblasti – [Vitamin C content in products grown in the Transcarpathian region]. *Naukovyy visnyk Uzhgorodskogo universytetu – Scientific Bulletin of Uzhgorod University*. No. 3(48). P. 192–194. [in Ukrainian]
8. Holick, M.F. (2006). High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. *Mayo Clin. Proc.* No. 81(3). P. 353–373.
9. Povoroznyuk, V. & Balatska, N. (2022). Vitamin D Deficiency in the Population of Ukraine and the Risk Factors for its Development. *Pain, Joints, Spine*. No. 4.08. P. 5–11. doi: 10.22141/2224-1507.0.04.08.2012.82908.
10. Oniskova, O.V., Chugu, T.V. & Kurec, O.O. (2015). Vitamin D. Deficyt ta ryzyk vynyknennja patologii tverdyh tkanyn zubiv – [Vitamin D. Deficiency and risk of pathology of hard tissues of the teeth]. *Visnyk morfologii – Bulletin of morphology*. Vol. 1. No. 21. P. 259–262.
11. Şener, G., Koçer, Z.A., Bayrak, T., Bayrak, A., Gümüş, A. Serum Vitamin D. (2022). Zinc Levels and the Relationship between them in Children and Adolescents. *Clin Lab*. No. 68(8). doi: 10.7754/Clin.Lab.2021.211003
12. Marushko Ju.V. & Gyshhak T.V. (2021). Profilaktyka deficytu vitaminu D u ditej. Stan problemy u sviti ta Ukraini – [Prevention of vitamin D deficiency in children. The state of the problem in the world and Ukraine. Modern Pediatrics]. *Suchasna pediatrija – Modern Pediatrics*. No. 4(116). P. 3645. doi: 10.15574/SP.2021.116.36 [in Ukrainian]
13. Khammissa, R.A.G., Fourie, J., Motswaledi, M.H., Ballyram, R., Lemmer, J. & Feller, L. (2018). The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. *Biomed Res Int*. P. 1–9. doi: 10.1155/2018/9276380
14. Botelho, J., Machado, V., Proença, L., Delgado, A.S. (2020). Mendes, J.J. Vitamin D Deficiency and Oral Health: A Comprehensive Review. *Nutrients*. No. 12(5). P. 1471. doi: 10.3390/nu12051471
15. Kutelmah, O.I. (2019). Vzajemozvjazok vitaminu D, gomocysteinu ta stomatologicznyh zahvorjuvan (ogljad literatury) – [Relationship between vitamin D, homocysteine, and dental diseases (literature review)]. *Aktualni pytannja farmacevtychnoi i medychnoi nauky ta praktyky – Current issues of pharmaceutical and medical science and practice*. Vol. 12. No. 1(29). P. 104–112. [in Ukrainian]
16. Hu, Z., Zhou, F. & Xu, H. (2022). Circulating vitamin C and D concentrations and risk of dental caries and periodontitis : A Mendelian randomization study. *J Clin Periodontol*. No. 49(4). P. 335–344. doi: 10.1111/jcpe.13598
17. Almoudi, M.M., Hussein, A.S., Abu Hassan, M.I. & Schroth, R.J. (2019). Dental caries and vitamin D status in children in Asia. *Pediatr Int*. No. 61(4). P. 327–338. doi: 10.1111/ped.13801
18. Wójcik, D., Szalewski, L., Pietryka-Michałowska, E., Borowicz, J., Pels, E. & Beń-Skowronek, I. (2019). Vitamin D₃ and Dental Caries in Children with Growth Hormone Deficiency. *Int J Endocrinol. Jan*. No. 21. P. 2172137. doi: 10.1155/2019/2172137
19. Carvalho, Silva, C., Gaviña, S., Manso, M.C., Rodrigues, R., Martins, S., Guimarães, J.T., Santos, A.C. & Melo, P. (2021). Serum Levels of Vitamin D and Dental Caries in 7-Year-Old Children in Porto Metropolitan Area. *Nutrients*. Vol. 7. No. 13(1). P. 166. doi: 10.3390/nu13010166
20. El Shiekh, M.A. & Hanafy, R.M.H. (2023). Relationship between vitamin D status and caries experience in a group of Egyptian children: a cross-sectional study. *BMC Oral Health*. No. 23(1). P. 374. doi: 10.1186/s12903-023-03065-0
21. Herzog, K., Scott, J.M., Hujoel, P. & Seminario, A.L. (2016). Association of vitamin D and dental caries in children: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005–2006. *J Am Dent Assoc*. No. 147(6). P. 413–420. doi: 10.1016/j.adaj.2015.12.013
22. 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 Res*. No. 51(1). P. 7–11. doi: 10.1159/000452635
23. Dortenzio, L., Kahlon, B., Peacock, T. & Salahuddin, H., (2018). Brickley, M. The rachitic tooth: Refining the use of interglobular dentine in diagnosing vitamin D deficiency. *Int J Paleopathol*. No. 22. P. 101–108. doi: 10.1016/j.ijpp.2018.07.001
24. Bergwitz, C. & Jüppner, H. (2010). Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med*. No. 61. P. 91–104. doi: 10.1146/annurev.med.051308.111339
25. Foster, B.L., Nociti, F.H.Jr. & Somerman, M.J. (2014). The rachitic tooth. *Endocr Rev*. No. 35(1). P. 1–34. doi: 10.1210/er.2013-1009
26. Pike, J.W. & Meyer, M.B. (2012). The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Rheum Dis Clin North Am*. No. 38(1). P. 13–27 doi: 10.1016/j.rdc.2012.03.004
27. Pike, J.W., Meyer, M.B. & Bishop, K.A. (2012). Regulation of target gene expression by the vitamin D receptor – an update on mechanisms. *Rev Endocr Metab Disord*. No. 13(1). P. 45–55. doi: 10.1007/s11154-011-9198-9
28. Nireeksha, N., Hegde, M.N., Shetty, S.S. & Kumari, S.N. (2022). FOK 1 Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Risk of Dental Caries: A Case-Control Study. *Int J Dent*. No. 5. P. 6601566. doi: 10.1155/2022/6601566
29. Beckett, D.M., Broadbent, J.M., Loch, C., Mahoney, E.K., Drummond, B.K. & Wheeler, B.J. (2022). Dental Consequences of Vitamin D Deficiency during Pregnancy and Early Infancy-An Observational Study. *Int J Environ Res Public Health*. Vol. 9. No. 19(4). P. 1932. doi: 10.3390/ijerph19041932

30. Rogalnikovaite, K., Bendoraitiene, E. & Andruskeviciene, V. (2022). Associations of Prenatal Vitamin D status with Oral Health in Offspring: A Systematic Review. *Oral Health Prev Dent*. No. 20(1). P. 393–400. doi: 10.3290/j.ohpd.b3505831
31. Singleton, R., Day, G., Thomas, T., Schroth, R., Klejka, J., Lenaker, D. & Berner, J. (2019). Association of Maternal Vitamin D Deficiency with Early Childhood Caries. *J Dent Res*. No. 98(5). P. 549–555. doi: 10.1177/0022034519834518
32. Suárez-Varela, M.M., Uçar, N., Peraita-Costa, I., Huertas, M.F., Soriano, J.M., Llopis-Morales, A. & Grant, W.B. (2022). Vitamin D-Related Risk Factors for Maternal Morbidity during Pregnancy: A Systematic Review. *Nutrients*. Vol. 31. No. 14(15). P. 3166. doi: 10.3390/nu14153166
33. Karras, S.N., Fakhoury, H., Muscogiuri, G., Grant, W.B., van den Ouweland, J.M., Colao, A.M. & Kotsa, K. (2016). Maternal vitamin D levels during pregnancy and neonatal health: evidence to date and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. No. 8(4). P. 124–35. doi: 10.1177/1759720X16656810
34. Nørrisgaard, P.E., Haubek, D., Kühnisch, J., Chawes, B.L., Stokholm, J., Bønnelykke, K. & Bisgaard, H. (2019). Association of High-Dose Vitamin D Supplementation During Pregnancy With the Risk of Enamel Defects in Offspring: A 6-Year Follow-up of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. Vol. 1. No. 173(10). P. 924–930. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.2545
35. Reed, S.G., Voronca, D., Wingate, J.S., Murali, M., Lawson, A.B., Hulsey, T.C., Ebeling, M.D., Hollis, B.W. & Wagner, C.L. (2017). Prenatal vitamin D and enamel hypoplasia in human primary maxillary central incisors: a pilot study. *Pediatr Dent J*. Vol. 27(1). P. 21–28. doi: 10.1016/j.pdj.2016.08.001
36. Tanaka, K., Hitsumoto, S., Miyake, Y., Okubo, H., Sasaki, S., Miyatake, N. & Arakawa, M. (2015). Higher vitamin D intake during pregnancy is associated with reduced risk of dental caries in young Japanese children. *Ann Epidemiol*. No. 25(8). P. 620–625 doi: 10.1016/j.annepidem.2015.03.020
37. Beckett, D.M., Broadbent, J.M., Loch, C., Mahoney, E.K., Drummond, B.K. & Wheeler, B.J. (2022). Dental Consequences of Vitamin D Deficiency during Pregnancy and Early Infancy-An Observational Study. *Int J Environ Res Public Health*. Vol. 9. No. 19(4). P. 1932. doi: 10.3390/ijerph19041932
38. Naik, P., Faridi, M.M.A., Batra, P. & Madhu, S.V. (2017). Oral Supplementation of Parturient Mothers with Vitamin D and Its Effect on 25OHD Status of Exclusively Breastfed Infants at 6 Months of Age: A Double-Blind Randomized Placebo Controlled Trial. *Breastfeed Med*. No. 12(10). P. 621–628. doi: 10.1089/bfm.2016.0164
39. Chacham, S., Rajput, S., Gurnurkar, S., Mirza, A., Saxena, V., Dakshinamurthy, S., Chaturvedi, J., Goyal, J.P. & Chegondi, M. (2020). Prevalence of Vitamin D Deficiency Among Infants in Northern India: A Hospital Based Prospective Study. *Cureus*. No. 12(11). P. e11353. doi: 10.7759/cureus.11353
40. Wagner, C.L., Hulsey, T.C., Fanning, D., Ebeling, M. & Hollis, B.W. (2006). High-dose vitamin D₃ supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants: a 6-month follow-up pilot study. *Breastfeed Med*. No. 1(2). P. 59–70. doi: 10.1089/bfm.2006.1.59
41. Institute of Medicine (US) (2011). Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D / Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B., editors. Washington (DC) : National Academies Press (US).
42. Wójcik, M., Jaworski, M. & Pludowski, P. (2018). 25(OH)D Concentration in Neonates, Infants, and Toddlers From Poland-Evaluation of Trends During Years 1981–2011. *Front Endocrinol (Lausanne)*. Vol. 8. No. 9. P. 656. doi: 10.3389/fendo.2018.00656
43. Pludowski, P., Karczmarewicz, E., Bayer, M., Carter, G., Chlebna-Sokół, D., Czech-Kowalska, J. & et al. (2013). Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol*. No. 64(4). P. 319–327. doi: 10.5603/ep.2013.0012
44. Djenga, O.V., Pynda, M.Ja. & Kovalchuk, V.V. (2014). Poshyrenist i intensyvni karijesu u ditej, jaki prozhyvajut v umovah deficytu fluoru v pytnij vodi. – [Prevalence and intensity of caries in children living in conditions of fluoride deficiency in drinking water]. *Visnyk problem biologii ta medycyny – Bulletin of problems of biology and medicine*. Vol. 2. No. 3(109). P. 328–330. [in Ukrainian]
45. Duda, K.M. & Lebid, O.I. (2019). Poshyrennja stomatologichnyh zahvorjuvan sered ditej vikom 6–9 rokiv. – [Spread of dental diseases among children aged 6–9 years]. *Klinichna stomatologija – Clinical Dentistry*. No. 1. P. 48–51. doi: 10.11603/2311-9624.2019.1.10147 [in Ukrainian]
46. Kassebaum, N.J., Bernabé, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C.J. & Marcenes, W. (2015). Global burden of untreated caries: a systematic review and metaregression. *J Dent Res*. No. 94(5). P. 650–658. doi: 10.1177/0022034515573272
47. Conrads, G. & About, I. (2018). Pathophysiology of Dental Caries. *Monogr Oral Sci*. No. 27. P. 1–10. doi: 10.1159/000487826
48. Godovanec O.V., Kotelban A.V., Grynkevych L.G. & Romanjuk D.G. (2019). Chynnyky ryzyku rozvytku zahvorjuvan tverdyh tkanyn zubiv u ditej. Suchasnyj stan pytannja – [Risk factors for developing diseases of the hard tissues of the teeth in children. Current state of the issue]. *Medycyna siodni i zavtra – Medicine today and tomorrow*. No. 4(85). P. 111–120. doi: 10.35339/msz.2019.85.04.16 [in Ukrainian]

49. Rosier, B.T., Marsh, P.D. & Mira, A. (2018). Resilience of the Oral Microbiota in Health: Mechanisms That Prevent Dysbiosis. *J Dent Res*. No. 97(4). P. 371–380. doi: 10.1177/0022034517742139
50. Zhou, F., Zhou, Y., Shi, J. (2020). The association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and dental caries in US adults. *Oral Dis*. No. 26(7). P. 1537–1547. doi: 10.1111/odi.13360
51. Chhonkar, A., Gupta, A. & Arya, V. (2018). Comparison of Vitamin D Level of Children with Severe Early Childhood Caries and Children with No Caries. *Int J Clin Pediatr Dent*. No. 11(3). P. 199–204. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1511
52. Akinkugbe, A.A., Moreno, O. & Brickhouse, T.H. (2019). Serum cotinine, vitamin D exposure levels and dental caries experience in U.S. adolescents. *Community Dent Oral Epidemiol*. No. 47(2). P. 185–192. doi: 10.1111/cdoe.12442
53. Kühnisch, J., Thiering, E., Heinrich-Weltzien, R., Hellwig, E., Hickel, R. & Heinrich, J. (2017). Fluoride/vitamin D tablet supplementation in infants-effects on dental health after 10 years. *Clin Oral Investig*. No. 21(7). P. 2283–2290. doi: 10.1007/s00784-016-2021-y
54. Hujoel, P.P. (2013). Vitamin D and dental caries in controlled clinical trials: systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. No. 71(2). P. 88–97. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00544.x
55. Schroth, R.J., Levi, J.A., Sellers, E.A., Friel, J., Kliwer, E. & Moffatt, M.E. (2013). Vitamin D status of children with severe early childhood caries: a case-control study. *BMC Pediatr*. No. 13. P. 174. doi: 10.1186/1471-2431-13-174
56. Chapple, I.L., Bouchard, P., Cagetti, M.G., Campus G., Carra M.C., Cocco, F. et al. (2017). Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. Vol. 44. No. 18. P. S39–S51. doi: 10.1111/jcpe.12685
57. Kuzenko, Je.V. & Romanjuk, A.M. (2016). Zapalni zahvorjuvannja parodonta: patogenez ta morfogenez : monografija – [Periodontal inflammatory diseases: pathogenesis and morphogenesis : monograph]. Sumy : Sumskij derzhavnyj universytet. 137 p. [in Ukrainian]
58. Neely, A.L., Holford, T.R. & Loe H. (2011). The natural history of periodontal disease in man. Risk factors for progression of attachment loss in individuals receiving no oral health care. *J. Periodontol*. Vol. 72. No. 28. P. 1006–1015. [in Ukrainian]
59. Kovach I.V. & Gutarova N.V. (2020). Dynamika antymikrobnih peptydiv v porozhnyni rota pry zapalnih zahvorjuvannjah parodontu na tli ortodontychnogo likuvannja – [Dynamics of antimicrobial peptides in the oral cavity in inflammatory periodontal diseases against the background of orthodontic treatment]. *Visnyk stomatologii – Bulletin of Dentistry*. Vol. 36. No. 2(111). P. 59–61. [in Ukrainian]
60. Goeke, J.E., Kist, S., Schubert, S., Hickel, R., Huth, K.C. & Kollmuss M. (2018). Sensitivity of caries pathogens to antimicrobial peptides related to caries risk. *Clin Oral Investig*. No. 22(7). P. 2519–2525. doi: 10.1007/s00784-018-2348-7
61. Chen, Z., Yang, G., Lu, S., Chen, D., Fan, S., Xu, J., Wu, B. & He, J. (2019). Design and antimicrobial activities of LL-37 derivatives inhibiting the formation of *Streptococcus mutans* biofilm. *Chem Biol Drug Des*. No. 93(6). P. 1175–1185. doi: 10.1111/cbdd.13419
62. Wong, J.H., Ye, X.J. & Ng, T.B. (2013). Cathelicidins: peptides with antimicrobial, immunomodulatory, anti-inflammatory, angiogenic, anticancer and pro-cancer activities. *Curr Protein Pept Sci*. No. 14(6). P. 504–514. doi: 10.2174/13892037113149990067
63. Colombo, N.H., Ribas, L.F., Pereira, J.A., Kreling, P.F., Kressirer, C.A., Tanner, A.C. & Duque, C. (2016). Antimicrobial peptides in saliva of children with severe early childhood caries. *Arch Oral Biol*. No. 69. P. 40–46. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.05.009
64. Malcolm, J., Sherriff, A., Lappin, D.F., Ramage, G., Conway, D.I., Macpherson, L.M., Culshaw, S. (2014). Salivary antimicrobial proteins associate with age-related changes in streptococcal composition in dental plaque. *Mol Oral Microbiol*. No. 29(6). P. 284–293. doi: 10.1111/omi.12058
65. 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. *J Periodontal Res*. No. 52(4). P. 755–760. doi: 10.1111/jre.12445
66. Huang, W., Li, W., Liu, J., Hou, J. & Meng, H. (2019). Ferritin expression in the periodontal tissues of primates. *Eur J Histochem*. Vol. 3. No. 63(3). P. 3046. doi: 10.4081/ejh.2019.3046
67. Laky, M., Bertl, K., Haririan, H. et al. (2017). Serum levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with periodontal disease. *Clin Oral Investig*. No. 21(5). P. 1553–1558. doi: 10.1007/s00784-016-1965-2
68. Anbarcioglu, E., Kirtiloglu, T., Öztürk, A., Kolbakir, F., Acıkgöz, G. & Colak, R. (2019). Vitamin D deficiency in patients with aggressive periodontitis. *Oral Dis*. No. 25(1). P. 242–249. doi: 10.1111/odi.12968
69. Isola, G., Alibrandi, A., Rapisarda, E. et al. (2020). Association of vitamin D in patients with periodontitis: A cross-sectional study. *J Periodontal Res*. No. 55(5). P. 602–612. doi: 10.1111/jre.12746
70. Bi, C.S., Wang, J., Qu, H.L., Li, X., Tian, B.M., Ge, S. & Chen, F.M. (2019). Calcitriol suppresses lipopolysaccharide-induced alveolar bone damage in rats by regulating T helper cell subset polarization. *J Periodontal Res*. No. 54(6). P. 612–623. doi: 10.1111/jre.12661
71. Dietrich, T., Joshipura, K.J., Dawson-Hughes, B. & Bischoff-Ferrari, H.A. (2004). Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D₃ and periodontal disease in the US population. *Am J Clin Nutr*. No. 80(1). P. 108–113. doi: 10.1093/ajcn/80.1.108

72. Agrawal, A.A., Kolte, A.P., Kolte, R.A. et al. (2019). Evaluation and comparison of serum vitamin D and calcium levels in periodontally healthy, chronic gingivitis and chronic periodontitis in patients with and without diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Acta Odontol Scand.* No. 77(8). P. 592–599. doi: 10.1080/00016357.2019.1623910
73. Elenkova, M., Tipton, D.A., Karydis, A. & Stein, S.H. (2019). Vitamin D attenuates human gingival fibroblast inflammatory cytokine production following advanced glycation end product interaction with receptors for AGE. *J Periodontal Res.* No. 54(2). P. 154–163. doi: doi.org/10.1111/jre.12613
74. Krawiec, M. & Dominiak, M. (2018). The role of vitamin D in the human body with a special emphasis on dental issues: Literature review. *Dent Med Probl.* No. 55(4). P. 419–424. doi: 10.17219/dmp/99051
75. Qi, G., Yu, K., Feng, Y., Zhang, Y., Shao, Q., Yu, M., Wang, Y., Ren, L., Zhu, D., Yang, G. & Jiang, Z. (2021). 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ promotes early osteogenic differentiation of PDLSCs and a 12-year follow-up case of early-onset vitamin D deficiency periodontitis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* No. 208. P. 105805. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105805
76. Mazur, I.P. & Novoshyckyj, V.Je. (2015). Vitamin D: metabolism, funkcii ta vazhlyvist dlja organizmu ljudyny. Rol u patogenezi generalizovanogo parodontytu. Chastyna 2] – Vitamin D: metabolism, function and importance for the human body. Role in the pathogenesis of generalized periodontitis. Part 2]. *Sovremennaja stomatologija – Modern dentistry.* No. 51–54. [in Ukrainian]
77. Qin, X., Shao, L., Zhang, L., Ma, L. & Xiong, S. (2019). Investigation of Interaction between Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Environmental Factors in Early Childhood Caries in Chinese Children. *Biomed Res Int.* No. 17. P. 4315839. doi: 10.1155/2019/4315839
78. Jagelavičienė, E., Vaitkevičienė, I., Šilingaitė, D., Šinkūnaitė, E. & Daugėlaitė, G. (2018). The relationship between vitamin D and periodontal pathology. *Medicina.* No. 54. P. 45. doi: 10.3390/medicina54030045
79. Nazeer, J., Singh, S., Jayam, C., Singh, R., Iqbal, M.A. & Singh, R. (2020). Assessment of the Role of Vitamin D in the Treatment of Oral Lichen Planus. *J Contemp Dent Pract.* Vol. 1. No. 21(4). P. 390–395.
80. Başarslan, F. & Kaba, İ. (2022). Evaluation of Vitamin D Levels in Pediatric Patients With Recurrent Aphthous Stomatitis. *Cureus. Nov.* Vol. 30. No. 14(11). P. e32064. doi: 10.7759/cureus.32064
81. Feller, L. (2018). The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. *Biomed Res Int.* P. 1–9. doi: 10.1155/2018/9276380
82. Bahramian, A., Falsafi, P., Abbasi, T., Ghanizadeh, M., Abedini, M., Kavooosi, F., Kouhsoltani, M., Noorbakhsh, F., Dabbaghi, Tabriz, F., Rajaei, S. & Rezaei, F. (2018). Comparing Serum and Salivary Levels of Vitamin D in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis and Healthy Individuals. *J Dent., (Shiraz).* No. 19(4). P. 295–300.
83. Nalbantoğlu, B. & Nalbantoğlu, A. (2020). Vitamin D Levels in Children With Recurrent Aphthous Stomatitis. *Ear Nose Throat J.* No. 99(7). P. 460–463. doi: 10.1177/0145561319882783
84. Oztekin, A. & Oztekin, C. (2018). Vitamin D levels in patients with recurrent aphthous stomatitis. *BMC Oral Health.* No. 18(1). P. 1–5. doi: 10.1186/s12903-018-0653-9
85. Krawiecka, E., Ślebioda, Z., Szponar, E. et al. (2017). Vitamin D status in recurrent aphthous stomatitis. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii.* No. 34(6). P. 612. doi: 10.5114/pdia.2017.69683
86. Mumena, C.H., Mudhithiri, M.H., Sasi, R., Mlawa, M., Nyerembe, S., Akimbekov, N.S. & Razzaque, M.S. (2021). The relevance of vitamin D in the oral health of HIV infected patients. *J Steroid Biochem Mol Biol.* No. 211. P. 105905. doi: 10.1016/j.jsbmb.2021.105905
87. Anand, A., Singh, S., Sonkar, A.A., Husain, N., Singh, K.R., Singh, S. & Kushwaha, J.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. *Contemp Oncol (Pozn).* No. 21(2). P. 145–151. doi: 10.5114/wo.2017.68623
88. Rivera, C., Oliveira, A.K., Costa, R.A.P., et al. (2017). Prognostic biomarkers in oral squamous cell carcinoma: A systematic review. *Oral Oncology.* No. 72. P. 38–47. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.07.003
89. Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A. et al. (2016). Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiological reviews.* No. 96(1). P. 365–408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015