



Обзоры и лекции / Reviews and lectures

© Коллектив авторов, 2018
УДК 617.3+616-001-08:577.161.2.019.941

А. К. Дулаев, А. Н. Цед*, И. А. Фильченко, Н. Е. Муштин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ВИТАМИНА D НА КОСТНО-СУСТАВНУЮ СИСТЕМУ

Резюме

Витамин D принимает участие в метаболизме костной ткани, регулируя процессы минерализации и ремоделирования. Имеются многочисленные сведения об использовании витамина D у больных травматолого-ортопедического профиля, однако мнения о способе введения, дозах, эффективности весьма разнятся и требуют более углубленного изучения.

Цель работы состояла в проведении обзора и анализа актуальных клинических и экспериментальных исследований, связанных с изучением влияния метаболитов витамина D при эндопротезировании крупных суставов, среди доступных медицинских источников баз данных PubMed, Cochrane, e-Library.

Результаты большинства исследований местного и системного использования метаболитов витамина D позволяют сделать вывод о благотворном влиянии данных соединений на регенерацию костной ткани в травматологии и ортопедии. Тем не менее для однозначного определения возможностей клинического применения обозначенных подходов необходимы дальнейшие исследования.

Мы предполагаем, что в перспективных работах следует учитывать следующие факторы: оценка долгосрочного эффекта и использование стандартизованных доз, изучение новых производных витамина D, синергизма в комбинациях препаратов витамина D, фармакокинетики препаратов витамина D и полиморфизмов генов, ассоциированных с витамином D, и генов, влияющих на жизнедеятельность костной ткани, а также оценка влияния сопутствующих заболеваний и системных патологических процессов на метаболизм витамина D и восстановление костной ткани. Также мы определяем одновременную коррекцию уровней витамина D как важную составляющую компенсации костных нарушений у травматологических и ортопедических пациентов.

Ключевые слова: витамин D, травматология, ортопедия, артропластика

Дулаев А. К., Цед А. Н., Фильченко И. А., Муштин Н. Е. Особенности влияния различных форм витамина D на костно-суставную систему. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2018;25(2):19–31. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-19-31.

* Автор для связи: Александр Николаевич Цед, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: tsed@mail.ru.

© Composite authors, 2018
UDC 617.3+616-001-08:577.161.2.019.941

A. K. Dulaev, A. N. Tsed*, I. A. Filchenko, N. E. Mushtin

Pavlov University, Russia, Saint-Petersburg

FEATURES OF THE EFFECT OF VARIOUS FORMS OF VITAMIN D ON THE BONE AND JOINT SYSTEM

Summary

Vitamin D takes part into the metabolism of the bone tissue, regulating the processes of mineralization and remodeling. There are a lot of data on uses of using of vitamin D in patients of trauma and orthopedic profile, but opinions about the method of taking, dosage, effectiveness differ greatly and requires more in-depth research.

The **objective** of this study was to review and analyze of actual clinical and experimental researches related to the influence of metabolites of vitamin D in the endoprosthesis of large joints, among the available sources of medical database of PubMed, Cochrane, e-Library.

The results of most studies of local and systemic use of metabolites of vitamin D led to the conclusion about the beneficial effects of these compounds on bone regeneration in traumatology and orthopedics. However, further researches are required to clearly identify the clinical application of these approaches.

We supposed that the following factors considered for long-term work: assessment of long-term effect and usage of standardized doses, learning new derivatives of vitamin D, synergy in the combinations of vitamin D preparations, pharmacokinetics of vitamin D preparations and polymorphisms of genes associated with vitamin D, genes influencing the life activity of bone and assessment of the effect of concomitant disease, systemic pathological processes on related of vitamin D metabolism, and bone restoration. We are also define the simultaneous corrections of vitamin D levels as an important component of the compensation of bone disorders in trauma and orthopedic patients

Keywords: vitamin D, traumatology, orthopedics, arthroplasty

Dulaev A. K., Tsed A. N., Filchenko I. A., Mushtin N. E. Features of the effect of various forms of vitamin D on the bone and joint system. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2018;25(2):19–31. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-19-31.

* **Corresponding author:** Alexander N. Tsed, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo str., Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: tsed@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, витамин D отвечает за процессы минерализации, играя ведущую роль в ремоделировании костной ткани при переломах. По данным зарубежных авторов, дефицит сывороточного витамина D у пациентов, поступающих в травматологические стационары, может достигать 22 – 100 % [1]. В настоящее время имеются данные исследований на животных, подтверждающие негативный эффект дефицита витамина D на консолидацию перелома, в то же время исследования у людей редки и остаются неоднозначными [2]. Витамин D непосредственно связан с метаболизмом костей [3]. При дефиците витамина D возрастает активность остеобластов и обмен костной ткани [3]. Считается, что гиповитаминоз D связан с изменениями субхондральных костных пластинок, которые могут приводить к патологии хрящей [3].

А. Sebestyén и соавт. (2015) [4] установили, что сезонное снижение уровня витамина D зимой связано с повышенным риском повторного остеосинтеза при переломах. Согласно результатам перспективного исследования Х. Wang и соавт. (2015) [5], у пожилых пациентов с переломами бедра низкие уровни кальцидиола при госпитализации были ассоциированы с худшим краткосрочным прогнозом при переломе бедра. Тем не менее в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании с 20 участниками U. Schulze-Spate и соавт. (2016) [6] установили, что назначение витамина D после аугментации верхнечелюстного синуса не оказывает значимого положительного эффекта на ремоделирование костной ткани по данным биопсии через 6 – 8 месяцев после операции.

Дефицит витамина D часто ассоциируется с различными патологическими состояниями – сахарный диабет 2-го типа [7], ожирение [8], сердечно-сосудистые заболевания [9], хроническая болезнь почек [10], которые нередко сопровождаются дегенеративными изменениями суставов. Современные знания о патогенезе данных состояний не позволяют однозначно судить, является ли дефицит витамина D следствием или причиной этих заболеваний, но достоверно известно, что нарушения опорно-двигательного аппарата при этих заболеваниях протекают особенно тяжело и хуже поддаются терапии. В частности, в экспериментальном исследовании на модели хронической болезни почек

(ХБП) у крыс было описано худшее заживление дефектов костей у животных с моделью ХБП: отмечался сниженный уровень регенерации и костной плотности, увеличение количества остеобластов и остеокластов, более продолжительное по времени созревание коллагена [11]. В исследовании на аналогичной экспериментальной модели [12] худшая интеграция титановых имплантатов на ранних стадиях после установки (2 недели) отмечалась у животных с ХБП по сравнению с контролем.

У пациентов травматологических отделений [13], в том числе у пациентов, проходящих протезирование суставов [14 – 16], наблюдается сниженный уровень витамина D, по данным различных исследований. Т. Goula и соавт. (2015) [17] наблюдали дефицит витамина D у 81,7 % пациентов, готовящихся к артропластике коленного или тазобедренного сустава, тогда как 3 % этих пациентов имели достаточный уровень витамина D.

Также в экспериментальном исследовании на овариэктомированных крысах S. Li и соавт. (2016) [18] установили, что алиментарный дефицит витамина D утяжеляет эрозию хряща, тогда как диета с кальцитриолом оказывает протективный эффект при остеоартрите, развивающемся на фоне овариэктомии. В литературе имеются данные, свидетельствующие о взаимосвязи уровней кальцидиола и тяжести артроза коленного сустава [19]. А. Р. Vergink и соавт. (2009) [20] сообщают о более высоком риске прогрессирования остеоартрита у пациентов с алиментарным дефицитом витамина D.

Однако уровни витамина D не коррелировали с минеральной плотностью костной ткани у женщин в раннем климактерическом периоде, которые проходили протезирование тазобедренного сустава в связи с остеопорозом [21]. S. Konstari и соавт. (2014) [22] подтверждают отсутствие влияния низкого уровня кальцидиола на риск развития остеоартрита коленного или тазобедренного сустава. Результаты двух лонгитюдных исследований, рассмотренных D. T. Felson и соавт. (2007) [23], не позволяют сделать вывод о взаимосвязи уровней витамина D и риска патологических изменений хряща при остеоартрите коленного сустава.

Более того, в настоящее время активно обсуждается вклад витамина D в патогенез аллергических заболеваний [24]. Следовательно, нарушения не только костной ткани, но и функции иммунной си-

стемы на фоне гиповитаминоза D могут создавать предпосылки для худшего исхода протезирования при остеоартрите [25].

S. M. Hussain и соавт. (2015) [26] описали положительную взаимосвязь сывороточной концентрации кальцидиола с риском протезирования тазобедренного сустава по поводу артроза у мужчин, но не у женщин, вне зависимости от возраста, индекса массы тела, курения, физической активности, времени года и сопутствующих заболеваний. В данном исследовании мужчины, относящиеся к верхнему квартилю по концентрации кальцидиола, имели аналогичный возраст, социальный статус, но были более физически активными, имели более низкий индекс массы тела, сниженный риск диабета и артериальной гипертензии, по сравнению с мужчинами, относящимися к нижнему квартилю по концентрации кальцидиола, и, как следствие, по мнению авторов, являлись более подходящими кандидатами на протезирование, чем можно объяснить наблюдаемое явление [26].

G. S. Maier и соавт. (2016) [15] сообщают о более продолжительных сроках госпитализации по поводу протезирования суставов у пациентов с дефицитом витамина D. Пациенты с целевыми уровнями витамина D проводили в стационаре на 4,3 дня меньше, чем пациенты с гиповитаминозом D [15].

Согласно результатам лонгитюдного исследования A. Lee и соавт. (2015) [27], гиповитаминоз D, выявленный при госпитализации, незначительно влияет на интенсивность болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде, но является фактором риска персистенции болевого синдрома через 3 месяца после протезирования коленного сустава.

Интерес также представляют клинические случаи отторжения имплантатов на фоне выраженного гиповитаминоза D [28, 29] при последующей интеграции имплантата после нормализации уровня витамина D [28].

В различных работах [16, 30, 31] приведены сведения о менее благоприятных исходах протезирования сустава по данным оценочных шкал у пациентов с гиповитаминозом D по сравнению с пациентами, имеющими нормальные уровни витамина D. Кроме того, D. H. Nawabi и соавт. (2010) [32] отмечают, что уровень витамина D у пациентов, готовящихся к протезированию сустава, не отличается от такового в общей популяции, однако пациенты с низким уровнем витамина D имеют худшие результаты по шкале Харриса до и после операции. K.-Y. Shin и соавт. (2016) [33] описали худший функциональный исход протезирования коленного сустава через 3 месяца после операции у пациентов с дефицитом витамина D по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень витамина D. В перспективном исследовании da B. M. Cunha и соавт. (2016) [34] установили,

что уровни кальцидиола, взятые в день госпитализации, у пациентов, проходящих артропластику, были взаимосвязаны с характеристиками походки при анализе через 3 месяца после операции (оценивались показатели peak extension и peak power generation). По данным S. A. Traven и соавт. (2017) [35], исходный низкий уровень витамина D связан с повышенным риском развития осложнений в течение 90 дней после операции, например, перипротезной инфекции сустава.

Тем не менее результаты отдельных клинических исследований свидетельствуют об отсутствии положительного влияния метаболитов витамина D на исход протезирования.

В ретроспективном исследовании F. Mangano и соавт. (2016) [36] не было получено убедительных данных, подтверждающих взаимосвязь низкого сывороточного уровня витамина D и риска отторжения зубного имплантата, однако авторы отмечают тенденцию к худшему состоянию имплантатов у пациентов с гиповитаминозом D.

В работе A. Lee и соавт. (2015) [27] было доказано, что гиповитаминоз D при госпитализации не влияет на качество жизни, связанное со здоровьем, через 3 месяца после протезирования коленного сустава.

A. Unnanuntana и соавт. (2012) [37] описывают отсутствие влияния гиповитаминоза D на длительность госпитализации, развитие осложнений и возможности пациентов по результатам функциональных проб. Результаты другой работы данной исследовательской группы A. Unnanuntana и соавт. (2013) [38] не подтверждают влияние низких уровней кальцидиола при госпитализации на восстановление функций через 6 недель после протезирования тазобедренного сустава.

S. A. Traven и соавт. (2017) [35] в ретроспективном исследовании сообщают, что гиповитаминоз D при госпитализации по поводу протезирования сустава не связан с 30-дневным риском повторной госпитализации по поводу осложнений протезирования.

Ранее проведенные исследования были направлены на поиск взаимосвязи между уровнями витамина D при госпитализации и исходами протезирования суставов, однако влияние терапии метаболитами витамина D практически не рассматривалось. В 2017 г. было зарегистрировано двухцентровое рандомизированное клиническое исследование (VASO – Vitamin D and Arthroplasty Surgery Outcomes; ISRCTN Registry, ISRCTN14533082), результаты которого позволят ответить на вопрос, является ли гиповитаминоз D модифицируемым фактором неблагоприятного исхода при протезировании тазобедренного и коленного суставов [39]. Пациентов с дефицитом витамина D (<50 нмоль/л), готовящихся к операции, планируется разделить на 2 группы в соответствии с терапией витамином D,

назначаемой до и в течение 6 месяцев после операции [39]. Через 6 месяцев будет проводиться повторное обследование пациентов, включающее опросник по образу жизни, опросники Oxford hip, Oxford knee и EQ-5D-3 L. Данное пилотное исследование, в которое планируется набрать 100 пациентов, направлено на определение методологии и необходимости проведения более крупных клинических испытаний (табл. 1) [39].

Таким образом, в доступной литературе имеются многочисленные данные об использовании витамина D у больных травматолого-ортопедического профиля, однако мнения ученых о способе введения, дозах, эффективности весьма разнятся и требуют более углубленного изучения.

Целью исследования являлось проведение обзора актуальных клинических и экспериментальных исследований влияния метаболитов витамина D при различных повреждениях опорно-двигательного аппарата, в том числе при эндопротезировании крупных суставов, анализа перспективных направлений научного поиска.

Материалом для исследования послужили данные доступных медицинских источников PubMed, Cochrane, e-Library. Исследуемые источники были разделены в зависимости от системного и местного применения витамина D и их эффектов. Был проведен качественный сравнительный анализ перспективных научных направлений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования влияния системного применения метаболитов витамина D на экспериментальных моделях имплантации

J. Kelly и соавт. (2008) [40] сообщают о худшей стабильности имплантатов, установленных в бедренную кость, у крыс с дефицитом кальцитриола по сравнению с интактными животными. В аналогичном исследовании G. Dvorak и соавт. (2012) [41] отмечают снижение площади контакта «кость — имплантат» у крыс с дефицитом витамина D по сравнению с интактным контролем или по сравнению с животными с скорректированным дефицитом витамина D. Примечательно, что не было найдено различий в площади «кость — имплантат» в губчатом веществе у крыс с дефицитом витамина D по сравнению с контролем. Различный ответ компактного и губчатого вещества был ранее описан D. D. Vinkle и соавт. (1990) [42], которые отмечали сниженные темпы созревания и минерализации костной ткани в области диафизов при воздействии кальцитриола, тогда как в области эпифизов, богатой губчатым веществом, наблюдалось снижение резорбции кости и накопление хорошо минерализованной костной ткани.

При моделировании перипротезной инфекции сустава у крыс V. Hegde и соавт. (2017) [43] уста-

новили, что дефицит кальцитриола обуславливает более тяжелое протекание заболевания, выражающееся в увеличении бактериального обсеменения и инфильтрации нейтрофилов. Авторы отмечают, что негативное влияние гиповитаминоза обратимо при преоперативном восполнении кальцитриола. Таким образом, дефицит кальцитриола может быть важным модифицируемым фактором риска у пациентов, подвергающихся артропластике.

H. H. Hong и соавт. (2012) [44] изучали влияние перорального приема комбинации витамина D и кальция на устойчивость имплантата в зубных альвеолах через 3 месяца после экстракции зуба у собак. Авторы установили, что системное введение комбинации кальция и витамина D₃ может ускорять регенерацию костной ткани благодаря увеличению количества новообразованной костной ткани и повышению плотности костной ткани.

Было изучено влияние системного применения метаболитов витамина D при имплантации на фоне экспериментальных моделей заболеваний, ассоциированных с высокими осложнениями протезирования.

На модели крыс с остеопорозом C. Zhou и соавт. (2012) [45] установили, что пероральный прием кальцитриола улучшает стабильность костного титанового имплантата у крыс с экспериментальным остеопорозом по сравнению с животными, не получавшими кальцитриол. Авторы описывали повышение плотности костной ткани, увеличение площади контакта «кость — имплантат» и устойчивости имплантата к механическим факторам на фоне приема кальцитриола.

В исследовании на экспериментальной модели ХБП у мышей W. Liu и соавт. (2014) [46] отмечают увеличение площади контакта «кость — имплантат» и объема кости вокруг имплантата, а также повышенную механическую устойчивость имплантата у животных с экспериментальной ХБП, получавших препарат кальцитриола, по сравнению с животными с ХБП, получавшими плацебо. Немаловажно, что значения перечисленных показателей у животных с ХБП, получавших препарат, достоверно не отличались от таковых у животных без ХБП, не получавших кальцитриола.

Y. Y. Wu и соавт. (2013) [47] изучали влияние терапии комбинацией витамина D₃ и инсулина и монотерапии этими препаратами на стабильность зубного имплантата у крыс с экспериментальным сахарным диабетом 1-го типа. У крыс с сахарным диабетом 1-го типа при монотерапии витамином D₃ достигается лучший контакт «кость — имплантат» и значимая устойчивость имплантата к механическим нагрузкам (mechanical push out test) по сравнению с группой диабетических крыс без лечения, однако именно терапия комбинацией витамина D₃ и инсулина позволяла получить наилучший результат по указанным показателям. Изучая

Таблица 1

Исследования влияния гиповитаминоза D и метаболитов витамина D на исходы имплантации у человека

Авторы	Год	Тип исследования	Количество участников	Основные находки	Источник
D. H. Nawabi и соавт.	2010	Пилотный проект	62	Уровень витамина D у пациентов, готовящихся к протезированию тазобедренного сустава, не отличается от такового в общей популяции. Пациенты с исходно низким уровнем витамина D имеют худшие результаты по шкале Харриса до и через 6 месяцев после операции	[32]
A. Unnanuntana и соавт.	2012	Ретроспективное исследование	200	Отсутствие влияния низких концентраций витамина D на длительность госпитализации, развитие осложнений и возможностей пациентов выполнять различные функциональные пробы через 6 месяцев после протезирования тазобедренного сустава	[37]
J. A. Jansen, F. S. Haddad	2013	Обсервационное исследование	139	Взаимосвязь гиповитаминоза D и менее благоприятных значений по оценочной шкале (Knee Society score) через 6 месяцев после протезирования коленного сустава	[30]
C. J. Lavernia и соавт.	2013	Обсервационное исследование	62	Взаимосвязь гиповитаминоза D и менее благоприятных значений по оценочным шкалам (Harris hip score, Merle d'Aubigne-Postel hip score) после протезирования тазобедренного сустава	[16]
A. Unnanuntana и соавт.	2013	Перспективное исследование	219	Отсутствие взаимосвязи между низкими уровнями кальцидиола и восстановлением функции тазобедренного сустава в течение 6 недель после протезирования	[38]
G. Bryce и соавт.	2014	Клинический случай	1	Отторжение зубного имплантата у пациента с выраженным гиповитаминозом D	[29]
S. M. Hussain и соавт.	2015	Перспективное исследование	9135	Концентрации кальцидиола положительно взаимосвязаны с риском протезирования тазобедренного сустава в связи с остеоартритом у мужчин, но не у женщин, независимо от возраста, индекса массы тела, курения, физической активности, времени года и сопутствующих заболеваний	[26]
A. Lee и соавт.	2015	Лонгитюдное исследование	191	Гиповитаминоз D при госпитализации незначительно влияет на интенсивность болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде и является фактором риска персистенции болевого синдрома после протезирования коленного сустава. Гиповитаминоз D при госпитализации не влияет на качество жизни, связанное со здоровьем, через 3 месяца после протезирования коленного сустава	[27]
T. Fretwurst и соавт.	2016	Клинический случай	2	Нормализация уровня витамина D способствовала успешной интеграции зубного имплантата после имплантации на фоне выраженного гиповитаминоза D	[28]
F. Mangano и соавт.	2016	Ретроспективное исследование	822	Отсутствие значимой взаимосвязи между уровнем витамина D и риском отторжения зубного имплантата. Тенденция к худшей стабильности имплантатов у пациентов с гиповитаминозом D	[36]
R. N. Maniar и соавт.	2016	Ретроспективное исследование	120	Взаимосвязь гиповитаминоза D и менее благоприятных значений по оценочным шкалам (Knee Society Score) до протезирования коленного сустава. Отсутствие различий в функциональном состоянии коленного сустава после протезирования у пациентов с исходным гиповитаминозом D при назначении препаратов витамина D через 3 месяца после операции и у пациентов с исходно нормальным уровнем витамина D	[31]
V. M. da Cunha и соавт.	2016	Перспективное исследование	110	Базовый уровень кальцидиола до операции взаимосвязан с показателями походки через 3 месяца после протезирования (peak extension and peak power generation)	[34]
K.-Y. Shin и соавт.	2016	Перспективное исследование	92	Функциональное состояние коленного сустава через 3 месяца после протезирования хуже у пациентов с исходным дефицитом витамина D, чем у пациентов с нормальными базальными уровнями витамина D	[33]
G. S. Maier и соавт.	2016	Обсервационное исследование	1083	Более продолжительные сроки госпитализации у пациентов с дефицитом витамина D	[15]
S. A. Traven и соавт.	2017	Ретроспективное исследование	126	Отсутствие взаимосвязи низкого исходного уровня витамина D с 30-дневным риском повторной госпитализации. Связь низкого исходного уровня витамина D с повышенным риском развития осложнений в течение 90 дней после операции, например, перипротезной инфекции сустава	[35]

Таблица 2

Исследования влияния местного применения метаболитов витамина D на экспериментальных моделях патологических процессов, связанных с опорно-двигательным аппаратом

Авторы	Год	Животное	Модель патологического процесса	Основные находки	Источник
J. Kelly и соавт.	2008	Крыса	Имплантация (бедренная кость)	Худшая стабильность имплантатов у крыс с дефицитом кальцитриола	[40]
Y. Nakamura и соавт. (2008)	2008	Крыса	Имплантация (бедренная кость)	Отсутствие влияния мотерапии кальцитриолом на устойчивость костного имплантата у овариоэктомированных крыс. Терапия комбинацией алендроната и кальцитриола, начатая до операции, значительно улучшает стабильность имплантатов	[49]
A. Akhavan и соавт.	2012	Крыса	Имплантация (большеберцовая кость)	Отсутствие значимого влияния недельной терапии витамином D ₃ на площадь контакта «кость – имплантат» в срок через 3 и 6 недель после операции	[50]
G. Dvorak и соавт.	2012	Крыса	Имплантация (большеберцовая кость)	Снижение площади контакта «кость – имплантат» в корковом веществе у крыс с дефицитом витамина D по сравнению с интактным контролем или по сравнению с животными с скорректированным дефицитом витамина D. Отсутствие различий в площади «кость – имплантат» в губчатом веществе у крыс с дефицитом витамина D по сравнению с контролем	[41]
H. H. Hong и соавт.	2012	Собака	Имплантация (зубная альвеола)	Комбинация кальция и витамина D ₃ ускоряет регенерацию костной ткани благодаря увеличению количества новообразованной костной ткани и повышению плотности костной ткани	[44]
C. Zhou и соавт.	2012	Крыса	Имплантация (большеберцовая кость)	Улучшение стабильности костного имплантата у крыс с экспериментальным остеопорозом при приеме кальцитриола по сравнению с животными, не получавшими кальцитриола	[45]
Y. Y. Wu и соавт.	2013	Мышь	Имплантация (бедренная кость)	У крыс с сахарным диабетом 1-го типа при монотерапии витамином D ₃ достигается лучший контакт «кость – имплантат» и значимая устойчивость имплантата к механическим нагрузкам (mechanical push out test) по сравнению с группой диабетических крыс без лечения, однако именно терапия комбинацией витамина D ₃ и инсулина позволяет получить наилучший результат по указанным показателям	[47]
W. Liu и соавт.	2014	Мышь	Имплантация (бедренная кость)	Увеличение площади контакта «кость – имплантат» и объема кости вокруг имплантата, а также повышение механической устойчивости имплантата у животных с экспериментальной ХБП, получавших препарат кальцитриола, по сравнению с животными с ХБП, получавшими плацебо	[46]
Pimentel и соавт.	2016	Крыса	Имплантация (большеберцовая кость)	Отсутствие влияния приема комплекса минеральных веществ и витамина D ₃ в течение 30 дней после установки имплантата на механическую устойчивость протеза, площадь контакта «кость – имплантат» и объем новообразованной кости	[51]
V. Hegde и соавт.	2017	Крыса	Перипротезная инфекция коленного сустава	Увеличение бактериального обсеменения и инфильтрации нейтрофилов при дефиците кальцидиола	[43]
Y. Xiong и соавт.	2017	Мышь	Имплантация (бедренная кость)	Влияние кальцитриола на гомеостаз глюкозы и формирование костной ткани опосредованно FoxO1. Системное назначение кальцитриола и местное назначение ингибиторов FoxO1 может быть перспективным способом усиления интеграции имплантатов	[48]
C. Lidor и соавт.	1987	Петух	Рахит (диета с дефицитом витамина D)	Регресс рахитических изменений при применении 24,25-дигидроксивитамина D ₃ в высоких дозах. Использование низких доз 24,25-дигидроксивитамина D ₃ или кальцитриола не позволяет достичь указанного эффекта	[55]
C. Lidor и соавт.	1990	Петух	Перелом средней части большеберцовой кости	Улучшение заживления перелома, стимуляция образования костной мозоли и повышение активность щелочной фосфатазы в первые 7 дней после повреждения при применении 24,25-дигидроксивитамина D ₃ . Снижение прочности костной мозоли и захвата кальция костью при использовании кальцитриола	[56]

Авторы	Год	Животное	Модель патологического процесса	Основные находки	Источник
Т. Takano-Yamamoto и соавт.	1992	Крыса	Ортодонтическое перемещение зубов	Дозозависимое увеличение количества остеокластов, потенцирующее влияние механического стимула на резорбцию костной ткани при однократном введении кальцитриола в подслизистый слой нёба	[57]
М. Kawakami и Т. Takano-Yamamoto	2004	Крыса	Ортодонтическое перемещение зубов	Активация формирования костной ткани зубной альвеолы (увеличение уровня аппозиции минералов в сочетании с увеличением количества остеобластов) при повторных инъекциях кальцитриола в подслизистый слой в области бифуркации корня зуба	[58]
S. J. Yoon и соавт.	2007	Кролик	Дефект (диафиз бедренной кости)	Почти полное восстановление дефекта через 20 недель после заполнения дефекта шайбами, изготовленными из поли-D,L-лактид-ко-гликолида, заполненного кальцитриолом, в сочетании с мезенхимальными стволовыми клетками. Использование шайб из поли-D,L-лактид-ко-гликолида, заполненных только кальцитриолом, позволяет получить лучшие результаты по сравнению с шайбами из поли-D,L-лактид-ко-гликолида, заполненных только мезенхимальными стволовыми клетками	[60]
Y.-J. Cho и соавт.	2011	Кролик	Имплантация (большеберцовая кость)	Увеличение площади контакта «кость – имплантат» при покрытии костных имплантатов раствором поли-D,L-лактид-ко-гликолида, смешанного с кальцитриолом	[52]
N. M. Al-Sayagh и соавт.	2014	Кролик	Ортодонтическое перемещение зубов	Увеличение скорости ортодонтического перемещения зубов и повышение плотности костной ткани альвеолы при многократном введении кальцитриола в связки периодонта	[59]
H. Liu и соавт.	2014	Крыса	Дефект (нижняя челюсть)	Увеличение объема костной ткани, активация минерализации и созревания коллагеновых структур при заполнении дефектов коллагеновой мембраной, покрытой полидопамином с абсорбированным кальцитриолом	[61]
Y. Naito и соавт.	2014	Кролик	Имплантация (большеберцовая кость)	Незначимое увеличение стабильности имплантата при покрытии титановых имплантатов кальцитриолом	[53]
A. Fügl и соавт.	2015	Крыса	Дефект (верхняя и нижняя челюсть)	Отсутствие влияния однократного введения кальцитриола на активность формирования или резорбции костной ткани. Более активная регенерация костной ткани у животных с дефицитом витамина D при местном введении кальцитриола	[63]
H. H. Hong и соавт.	2015	Собака	Дефект (экстракция зуба)	Активация регенерации костной ткани при системном и при местном введении кальцитриола. Более выраженный благоприятный эффект на регенерацию костной ткани при системном введении кальцитриола по сравнению с местным введением	[62]
O. Salomó-Coll и соавт.	2016	Собака	Имплантация (зубная альвеола)	Снижение потери костной ткани и увеличение площади контакта «кость – имплантат» при покрытии титановых имплантатов витамином D в срок 12 недель при немедленной установке имплантата после экстракции зуба	[54]

молекулярные механизмы влияния кальцитриола на метаболизм костной ткани, ученые из данной научной группы [48] установили, что влияние кальцитриола на гомеостаз глюкозы и формирование костной ткани опосредовано Forkhead box protein O1 (FoxO1). Авторы отмечают, что стабильность имплантата у FoxO1-дефицитных мышей с экспериментальным сахарным диабетом 1-го типа практически не отличалась от таковой у экспериментальных животных дикого типа. Авторы предполагают, что системное назначение кальцитриола и местное назначение ингибиторов FoxO1 может быть перспективным способом усиления интеграции имплантатов.

Тем не менее существуют данные, свидетельствующие об отсутствии положительное влияние метаболитов витамина D на исход имплантации в экспериментах *in vivo*. Y. Nakamura и соавт. (2008) [49] сообщают, что монотерапия алендронатом или кальцитриолом не влияет на устойчивость костного имплантата у овариоэктомированных крыс, однако терапия комбинацией алендроната и кальцитриола, начатая до операции, значительно улучшает стабильность имплантатов. A. Akhavan и соавт. (2012) [50] описали отсутствие значимого влияния перорального применения витамина D₃ в течение недели после введения имплантата в большеберцовую кость у крыс на

площадь контакта «кость — имплантат» в срок через 3 и 6 недель после операции.

Согласно S. P. Pimentel и соавт. (2016) [51], пероральный прием комплекса минеральных веществ (кальций, магний, цинк) и витамина D₃ в течение 30 дней после установки имплантата в большеберцовую кость у крыс не влияет на механическую устойчивость протеза, площадь контакта «кость — имплантат» и объем новообразованной кости (табл. 2).

Таким образом, анализируя современные научные данные, нельзя сделать однозначные выводы об эффективности системного влияния витамина D на процессы репарации и остеointеграции.

Исследования влияния местного применения метаболитов витамина D на экспериментальных моделях патологических процессов, связанных с опорно-двигательным аппаратом

В настоящее время в литературе представлены скудные сведения о местном применении метаболитов витамина D при имплантации.

В экспериментальном исследовании на кроликах Y.-J. Cho и соавт. (2011) [52] установили, что покрытие анодизированных титановых имплантатов микрочастицами поли-D,L-лактид-ко-гликолида, смешанного с кальцитриолом, которые вводятся в большеберцовую кость, позволяет достичь большей площади контакта «кость — имплантат» на 4-й и 12-й неделях после установки последнего. Впоследствии в аналогичной работе на кроликах Y. Naito и соавт. (2014) [53] описали статистически незначимое влияние покрытия имплантата кальцитриолом на стабильность имплантата, отмечая увеличение соотношения контакта «кость — имплантат» и количества новообразованной костной ткани в экспериментальной группе по сравнению с контрольной. Недавнее исследование O. Salomó-Coll и соавт. (2016) [54] на собаках согласуется с указанными выше работами. Авторы доказали, что покрытие зубных титановых имплантатов витамином D увеличивает площадь контакта «кость — имплантат» и снижает степень ремоделирования костной ткани через 12 недель после установки имплантата, не влияя на образование костной ткани.

Кроме того, имеются единичные экспериментальные работы, описывающие значение местного применения метаболитов витамина D при патологических процессах, связанных с опорно-двигательным аппаратом.

В частности, при исследовании влияния метаболитов витамина D на течение экспериментального рахита у цыплят C. Lidog и соавт. (1987) [55] установили, что местное применение высоких доз 24,25-дигидроксивитамина D₃ приводит к регрессу рахитических изменений, тогда как использование низких доз 24,25-дигидроксивитамина D₃ или кальцитриола не позволяет достичь указанного эффекта.

Позднее на экспериментальной модели перелома у цыплят C. Lidog и соавт. (1990) [56] установили, что местное применение 24,25-дигидроксивитамина D₃ улучшает заживление перелома, стимулирует образование костной мозоли и повышает активность щелочной фосфатазы в первые 7 дней после повреждения, тогда как введение кальцитриола снижает прочность образованной костной мозоли и захват кальция костью.

Также были изучены изменения костной ткани под влиянием местно вводимых метаболитов витамина D при ортодонтическом перемещении зубов. T. Takano-Yamamoto и соавт. (1992) [57] на экспериментальной модели ортодонтического перемещения зубов у крыс отмечают дозозависимое увеличение количества остеокластов, потенцирующее влияние механического стимула на резорбцию костной ткани, при введении кальцитриола в подслизистый слой нёба. Далее M. Kawakami и T. Takano-Yamamoto (2004) [58], используя идентичную экспериментальную модель, описывают активацию формирования костной ткани зубной альвеолы, характеризующуюся увеличением уровня аппозиции минералов в сочетании с увеличением количества остеобластов, при повторных инъекциях кальцитриола в подслизистый слой в области бифуркации корня зуба. N. M. Al-Sayagh и соавт. (2014) [59] описали повышение плотности костной ткани альвеолы на фоне многократного введения кальцитриола в связки периодонта в течение 1–3 недель при ортодонтическом перемещении зубов у кроликов.

Значительный научно-прикладной интерес представляют исследования влияния местного применения метаболитов витамина D при восстановлении костных дефектов.

S. J. Yoon и соавт. (2007) [60] в экспериментальном исследовании на кроликах описывают почти полное восполнение анатомического дефекта диафиза бедренной кости через 20 недель после заполнения его шайбами, изготовленными из поли-D,L-лактид-ко-гликолида, заполненного кальцитриолом, в сочетании с мезенхимальными стволовыми клетками. Следует отметить, что авторы получили более благоприятный эффект лечения при использовании шайб из поли-D,L-лактид-ко-гликолида, заполненных только кальцитриолом, по сравнению с шайбами из поли-D,L-лактид-ко-гликолида, заполненными только мезенхимальными стволовыми клетками. H. Liu и соавт. (2014) [61] в экспериментальном исследовании на крысах установили, что заполнение костных дефектов нижней челюсти коллагеновой мембраной, покрытой полидопамином с абсорбированным кальцитриолом, увеличивает объем новообразованной костной ткани, усиливает минерализацию и активирует созревание коллагеновых структур. Впоследствии H. H. Hong и соавт. (2015) [62] в экс-

периментальном исследовании на собаках установили, что как системное, так и местное введение витамина D₃ оказывает положительный эффект на регенерацию костной ткани верхней и нижней челюсти, однако влияние системного введения витамина D₃ более значимо по сравнению с местным. Однако A. Fügl и соавт. (2015) [63] отрицают влияние однократного местного введения кальцитриола на уровень образования или резорбции костной ткани при моделировании дефекта верхней и нижней челюсти у крыс. Авторы также отмечают, что у животных на витамин-D-дефицитной диете при местном введении кальцитриола регенерация происходила более активно по сравнению с контрольной группой, получавшей витамин D, но различий между группами животных с дефицитом витамина D при местном введении кальцитриола или при его отсутствии не наблюдалось.

Таким образом, результаты исследований местного использования метаболитов витамина D позволяют сделать вывод о благотворном влиянии данных соединений на регенерацию костной ткани в травматологии и ортопедии. Тем не менее для однозначного определения возможностей клинического применения обозначенных подходов необходимы дальнейшие исследования. Мы предполагаем, что в перспективных работах следует учитывать следующие факторы.

Оценка долгосрочного эффекта терапии и использование стандартизованных доз

Результаты возможности местного использования витамина D при артропластике суставов при метаболической болезни костей диктуют необходимость новых исследований более высокого уровня. В частности, важно отслеживать долгосрочный эффект протезирования. С. E. Raposo-Amagal и соавт. (2010) [64] в экспериментальном исследовании на крысах установили, что заполнение костного дефекта происходит с наибольшей интенсивностью в период через 2–4 недели после его моделирования, тогда как в экспериментальных работах эффект препаратов оценивается в течение 7 дней после повреждения [51, 56]. Кроме того, требуется четкое определение, что именно считается гиповитаминозом D, в силу того, что в различных клинических исследованиях за гиповитаминоз D принимали уровни витамина ниже уровня от 10 до 50 нг/мл [65–67], с последующим проведением клинических исследований, стандартизованных по дозам витамина D₃.

Изучение новых производных витамина D (например, элдекальцитола)

Кроме того, перспективным представляется использование новых метаболитов витамина D, в частности, элдекальцитола. Согласно результатам экспериментальных исследований, выполненных

S. Takeda и соавт. (2015) [68] на овариэктомированных крысах, элдекальцитол подавляет костную резорбцию и увеличивает минеральную плотность костной ткани. В дальнейшем ученые из данной научной группы [69] в аналогичном исследовании доказали, что элдекальцитол более выраженно стимулирует формирование (minimodeling) и снижает резорбцию костной ткани, чем кальцитриол. Более того, S. Takeda и соавт. (2017) [70] сообщали о снижении резорбции костных трабекул и хрупкости костной ткани у крыс с экспериментальным сахарным диабетом 1-го типа на фоне терапии элдекальцитолом. На данный момент известно, что влияние элдекальцитола на активацию формирования кости опосредовано подавлением экспрессии Receptor activator of nuclear factor κB ligand (RANKL) на остеокластах [71, 72]. Таким образом, активное изучение терапевтического потенциала известных метаболитов витамина D и синтез новых производных действующих веществ может привести к созданию высокоэффективных препаратов, имеющих значительные преимущества над современными.

Изучение синергизма в комбинациях препаратов производных витамина D

Другим многообещающим направлением исследований является поиск комбинаций препаратов витамина D и других биологически активных веществ, потенцирующих действие друг друга. С. H. Chesnut и соавт. (2000) [73] описали снижение частоты переломов позвонков у пожилых женщин при добавлении 200 МЕ кальцитонина лосося в форме назального спрея к базовой терапии 400 МЕ витамина D и 1000 мг кальция у пожилых женщин. Впоследствии P. Reichl и соавт. (2005) [74, 75] показали положительное влияние добавления 200 МЕ кальцитонина лосося в форме назального спрея к терапии 880 МЕ витамина D и 1000 мг кальция после артропластики у пожилых женщин, страдающих спонтанными переломами шейки бедра. Через год после начала терапии пациентки из группы лечения были более независимы от посторонней помощи, у них отмечалось снижение сывороточных маркеров оборота костной ткани и интенсивности потери костной плотности, уменьшение болевого синдрома и риска повторных переломов по сравнению с контрольной группой. Известно, что назначение кальцитриола и препаратов кальция в низких дозах снижает потерю плотности кости в проксимальной части бедренной кости у пациентов с ХБП после пересадки почки даже при наличии «неблагоприятного» полиморфизма рецептора витамина D [76]. В экспериментальном исследовании на овариэктомированных крысах Y. Nakamura и соавт. (2008) [49] описали отсутствие влияния монотерапии алендронатом или кальцитриолом на стабильность костного имплантата и значи-

мое улучшение стабильности имплантатов при использовании комбинации алендроната и кальцитриола. Также описан благоприятный эффект на образование костной ткани при использовании комбинаций эльдекальцитолола и алендроната [77] и комбинации эльдекальцитолола и ралоксифена [78] на экспериментальной модели овариэктомированных крыс. Указанные выше работы доказывают, что изучение синергизма комбинаций препаратов раскрывает новые возможности лекарственной модуляции восстановления костной ткани и требует дальнейшего изучения.

Изучение фармакокинетики препаратов витамина D

На данный момент отсутствует однозначное представление о влиянии конкретных доз метаболитов витамина D на различные системы и органы. Несмотря на то, что в различных работах доказан благотворный эффект препаратов витамина D при повреждении костей, во время системного использования данных препаратов следует учитывать риск развития побочных эффектов на уровне организма. Известно, что у пациентов, постоянно принимающих препараты витамина D, есть риск гиперкальцемии [79], поражения желудочно-кишечного тракта, падений [80] и др. S. Sprague и соавт. (2017) [81] сообщают, что пациенты пожилого возраста, у которых развивался перелом после артропластики, значительно чаще постоянно принимали препараты витамина D и кальция. Описан клинический случай острого повреждения почек на фоне передозировки витамином D [82]. В связи с этим разработка форм витамина D для местного применения является особо актуальной. Требуется исследование фармакокинетики препаратов витамина D при местном применении с изучением перспектив использования мелких сфер и возможностей длительного высвобождения препарата в течение нескольких недель.

Изучение полиморфизма генов, ассоциированных с витамином D, и генов, влияющих на жизнедеятельность костной ткани

Значимую ценность представляют не только морфологические и функциональные исследования, но и изучение полиморфизма генов, ассоциированных с витамином D. M. H. A. Malik и соавт. (2007) [83] описали, что у пациентов с T-аллелью рецептора витамина D и генотипом T/T имеется статистически значимая связь с риском развития остеопороза в связи с глубоким инфекционным поражением после эндопротезирования тазобедренного сустава. Кроме того, известно, что изменения экспрессии генов циркадианных ритмов и внеклеточного матрикса при гиповитаминозе D могут воздействовать на интеграцию эндопротеза [84]. Следовательно, исследования генетических

факторов позволят создать будущий фундамент для персонализированного подхода к терапии.

Изучение влияния сопутствующих заболеваний и системных патологических процессов при костных нарушениях на метаболизм витамина D и восстановление костной ткани

Известно, что системные патологические процессы могут оказывать неоднозначное влияние на метаболизм биологических активных веществ и последующее восстановление. Описано снижение уровней кальцитриола у пациентов, проходящих протезирование сустава, при активации системного воспалительного ответа на 2-е сутки после операции [85], что согласуется с результатами V. T. Henriksen и соавт. (2014) [86], выявившими обратную корреляцию концентрации кальцитриола у пациентки на 2-й день после протезирования коленного сустава с уровнем провоспалительных цитокинов. При этом нейтрализация фактора роста фибробластов-23, который активируется при метаболической болезни костей, эффективно улучшает качество костей и интеграцию титановых имплантатов у мышей с моделью ХБП [87]. Не поддается сомнению, что лечение сопутствующих заболеваний и компенсация системных патологических процессов являются основой успешного восстановления костной ткани.

ВЫВОДЫ

Таким образом, неоднозначные результаты научных исследований создают предпосылки для дальнейшего изучения роли препаратов витамина D в восстановлении костной ткани при интеграции костных имплантатов. Одним из перспективных направлений дальнейших исследований является изучение локального применения активных форм витамина D у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе. Несмотря на то, что на сегодняшний день отсутствует однозначное мнение об эффективности применения препаратов витамина D как локального, так и системного, с учетом негативных побочных эффектов данной терапии, мы полагаем, что достижение целевого уровня витамина D при его гиповитаминозе не может считаться основанием для отсрочки операции по эндопротезированию, однако одновременная коррекция уровней должна являться важной составляющей компенсации костных нарушений у травматологических и ортопедических пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hip fracture patients in India have vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism / D. K. Dhanwal, S. Sahoo, V. K. Gautam, R. Saha // *Osteoporos Int.* – 2013. – № 24 (2). P. 553–557. Doi: 10.1007/s00198-012-1993-y.
2. Gorter E. A., Hamdy N. A. T., Appelman-Dijkstra N. M. et al. The role of vitamin D in human fracture healing: a systematic review of the literature // *Bone.* – 2014. – № 64. – P. 288–297. Doi: 10.1016/j.bone.2014.04.026.

3. Vitamin D and Bone Disease / S. Christodoulou, T. Goula, A. Ververidis, G. Drosos // *Biomed Res Int.* – 2013. – № 2013. – P. 1–6. Doi: 10.1155/2013/396541.
4. Sebestyén A., Mester S., Vokó Z. et al. Wintertime surgery increases the risk of conversion to hip arthroplasty after internal fixation of femoral neck fracture // *Osteoporos Int.* – 2015. – № 26 (3). – P. 1109–1117. Doi: 10.1007/s00198-014-2966-0.
5. Wang X., Yang B., Wang Y. et al. Serum Levels of 25-hydroxyvitamin D and Functional Outcome in Older Patients with Hip Fracture // *J. Arthroplasty.* – 2015. – № 30 (5). – P. 891–894. Doi: 10.1016/j.arth.2014.12.018.
6. Schulze-Spate U., Dibart T., Christina D. et al. Systemic vitamin D supplementation and local bone formation after maxillary sinus augmentation – a // *Clin. Oral. Implants. Res.* – 2016. – № 27. – P. 701–706. Doi: 10.1111/clr.12641.
7. Rafiq S., Jeppesen P. B. Is Hypovitaminosis D Related to Incidence of Type 2 Diabetes and High Fasting Glucose Level in Healthy Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients.* – 2018. – № 10 (59). – P. 1–18. Doi: 10.3390/nu10010059.
8. Valenzuela M. J., Fernández C. R., Martos C. M. B. et al. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in adolescent students of a capital of northeastern // *Brazil. Nutr. Hosp.* – 2017. – № 34 (1). – P. 224–234. Doi: 10.3305/nh.2013.28.sup4.6783.
9. Kienreich K., Grubler M., Tomaschitz A. et al. Vitamin D, arterial hypertension & cerebrovascular disease // *Indian J. Med. Res.* – 2013. – № 137 (4). – P. 669–679.
10. Kim C. S., Kim S. W. Vitamin D and chronic kidney disease // *Korean J. Intern. Med.* – 2014. – № 29 (4). – P. 416–427. Doi: 10.3904/kjim.2014.29.4.416.
11. Liu W., Kang N., Seriwatanachai D. et al. Chronic kidney disease impairs bone defect healing in rats // *Sci. Rep.* – 2016. – № 6 (May). Doi: 10.1038/srep23041.
12. Zoua H., Zhao X., Suna N. et al. Effect of chronic kidney disease on the healing of titanium implants // *Bone.* – 2013. – № 56 (2). – P. 265–275. Doi: 10.1007/s10955-011-0269-9. Quantifying.
13. Maier G. S., Jakob P., Horas K. et al. Vitamin D deficiency in orthopaedic patients: a single center analysis // *Acta Orthop. Belg.* – 2013. – № 79 (5). – P. 5875–5891.
14. Breijawi N., Eckardt A., Pitton M. B. et al. Bone mineral density and vitamin d status in female and male patients with osteoarthritis of the knee or hip // *Eur. Surg. Res.* – 2009. – № 42. – P. 1–10. Doi: 10.1159/000166164.
15. Maier G. S., Maus U., Lazovic D. et al. Is there an association between low serum 25-OH-D levels and the length of hospital stay in orthopaedic patients after arthroplasty? // *J. Orthop. Traumatol.* – 2016. – № 17 (4). – P. 297–302. Doi: 10.1007/s10195-016-0414-y.
16. Lavernia C. J., Villa J. M., Iacobelli D. A. et al. Vitamin D insufficiency in patients with THA: prevalence and effects on outcome // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2014. – № 472 (2). – P. 681–686. Doi: 10.1007/s11999-013-3172-7.
17. Goula T., Kouskoukis A., Drosos G. et al. Vitamin D status in patients with knee or hip osteoarthritis in a Mediterranean country // *J. Orthop. Traumatol.* – 2015. – № 16 (1). – P. 35–39. Doi: 10.1007/s10195-014-0322-y.
18. Li S., Niu G., Wu Y. et al. Vitamin D prevents articular cartilage erosion by regulating collagen II turnover through TGF- β 1 in ovariectomized rats // *Osteoarthr. Cartil.* – 2016. – № 24 (2). – P. 345–353. Doi: 10.1016/j.joca.2015.08.013.
19. Al-Jarallah K. F., Shehab D., Al-Awadhi A. et al. Are 25(OH)D levels related to the severity of knee osteoarthritis and function? // *Med. Princ. Pract.* – 2012. – № 21 (1). – P. 74–78. Doi: 10.1159/000330025.
20. Bergink A. P., Uitterlinden A. G., Van Leeuwen J. P. T. M. et al. Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee // *J. Clin. Rheumatol.* – 2009. – № 15 (5). – P. 230–237. Doi: 10.1097/RHU.0b013e3181b08f20.
21. Glowacki J., Hurwitz S., Thornhill T. S. et al. Osteoporosis and Vitamin-D deficiency among postmenopausal women with osteoarthritis undergoing total hip arthroplasty // *J. Bone Jt. Surg.* – 2003. – № 85 (A(12)). – P. 2371–2377. Doi: 10.2106/00004623-200312000-00015.
22. Konstari S., Kaila-Kangas L., Jääskeläinen T. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of knee and hip osteoarthritis leading to hospitalization: a cohort study of 5274 Finns // *Rheumatology.* – 2014. – № 53 (10). – P. 1778–1782. Doi: 10.1093/rheumatology/keu178.
23. Felson D. T., Niu J., Clancy M. et al. Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis: results of two longitudinal studies // *Arthritis Rheum.* – 2007. – № 56 (1). – P. 129–136. Doi: 10.1002/art.22292.
24. Janeva-Jovanovska E., Dokic D., Jovkovska-Kaeva B. et al. Relationship between vitamin D, inflammation and lung function in patients with severe uncontrolled asthma // *Open Access Maced. J. Med. Sci.* – 2017. – № 5 (7). – P. 899–903.
25. Choukroun J., Khoury G., Khoury F. et al. Two neglected biologic risk factors in bone grafting and implantology: high low-density lipoprotein cholesterol and low serum vitamin D // *J. Oral. Implantol.* – 2014. – № 40 (1). – P. 110–114. Doi: 10.1563/AAID-JOI-D-13-00062.
26. Hussain S. M., Daly R. M., Wang Y. et al. Association between serum concentration of 25-hydroxyvitamin D and the risk of hip arthroplasty for osteoarthritis: result from a prospective cohort study // *Osteoarthr. Cartil.* – 2015. – № 23 (12). – P. 2134–2140. Doi: 10.1016/j.joca.2015.06.006.
27. Lee A., Chan S. K. C., Samy W. et al. Effect of hypovitaminosis D on postoperative pain outcomes and short-term health-related quality of life after knee arthroplasty: a cohort study // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – № 94 (42). – P. 1–7. Doi: 10.1097/MD.0000000000001812.
28. Fretwurst T., Grunert S., Woelber J. P. et al. Vitamin D deficiency in early implant failure: two case reports // *Int. J. Implant. Dent.* – 2016. – № 2 (24). – P. 1–6. Doi: 10.1186/s40729-016-0056-0.
29. Bryce G., MacBeth N. Vitamin D deficiency as a suspected causative factor in the failure of an immediately placed dental implant: a case report // *J. R. Nav. Med. Serv.* – 2014. – № 100 (3). – P. 328–332.
30. Jansen J. A., Haddad F. S. High prevalence of vitamin D deficiency in elderly patients with advanced osteoarthritis scheduled for total knee replacement associated with poorer preoperative functional state // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2013. – № 95 (8). – P. 569–572. Doi: 10.1308/003588413x13781990150374 10.1308/rcsann.2013.95.8.569.
31. Maniar R. N., Patil A. M., Maniar A. R. et al. Effect of preoperative vitamin D levels on functional performance after total knee arthroplasty // *Clin. Orthop. Surg.* – 2016. – № 8 (2). – P. 153–156. Doi: 10.4055/cios.2016.8.2.153.
32. Nawabi D. H., Chin K. F., Keen R. W. et al. Vitamin D deficiency in patients with osteoarthritis undergoing total hip replacement: a cause for concern? // *J. Bone Jt. Surg.* – 2010. – № 92-B (4). – P. 496–499. Doi: 10.1302/0301-620X.92B3.23535.
33. Shin K.-Y., Park K. K., Moon S.-H. et al. Vitamin D deficiency adversely affects early post-operative functional outcomes after total knee arthroplasty // *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* – 2016. – № 25 (11). – P. 3424–3430. Doi: 10.1007/s00167-016-4209-8.
34. da Cunha B. M., Gava A. D., de Oliveira S. B. et al. Vitamin D is related to gait recovery after total hip arthroplasty: a prospective analysis // *Gait Posture.* – 2016. – № 50. – P. 96–101. Doi: 10.1016/j.gaitpost.2016.08.014.
35. Traven S. A., Chiaramonti A. M., Barfield W. R. et al. Fewer complications following revision hip and knee arthroplasty in patients with normal vitamin D levels // *J. Arthroplasty.* – 2017. – № 32 (9). – P. 193–196. Doi: 10.1016/j.arth.2017.02.038.
36. As low serum vitamin D associated with early dental implant failure? A retrospective evaluation on 1625

- implants placed in 822 patients / F. Mangano, C. Mortellaro, N. Mangano, C. I. Mangano // *Mediators Inflamm.* 2016. – № 2016 (sept.). – P. 1–7/ Doi: 10.1155/2016/5319718.
37. Unnanuntana A., Rebolledo B. J., Gladnick B. P. et al. Does vitamin D status affect the attainment of in-hospital functional milestones after total hip arthroplasty? // *J. Arthroplasty.* – 2012. – № 27 (3). – P. 482–489. Doi: 10.1016/j.arth.2011.05.023.
38. Unnanuntana A., Saleh A., Nguyen J. T. et al. Low vitamin D status does not adversely affect short-term functional outcome after total hip arthroplasty // *J. Arthroplasty.* – 2013. – № 28 (2). – P. 315–322. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.017. Development.
39. Morrison R. J. M., Bunn D., Gray W. K. et al. VASO (Vitamin D and Arthroplasty Surgery Outcomes) study – supplementation of vitamin D deficiency to improve outcomes after total hip or knee replacement: study protocol for a randomised controlled feasibility trial // *Trials.* – 2017. – № 18 (1). – P. 514. Doi: 10.1186/s13063-017-2255-2.
40. Kelly J., Lin A., Wang C. J. et al. Vitamin D and bone physiology: demonstration of vitamin D deficiency in an implant osseointegration rat model // *J. Prosthodont.* – 2009. – № 18 (6). – P. 473–478. Doi: 10.1111/j.1532-849X.2009.00446.x.
41. Dvorak G., Fügl A., Watzek G. et al. Impact of dietary vitamin D on osseointegration in the ovariectomized rat // *Clin. Oral. Implants. Res.* 2012. – № 23 (11). – P. 1308–1313. Doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02346.x.
42. Different responses of trabecular and cortical bone to 1,25(OH)2D3 infusion / D. D. Bikle, B. P. Halloran, C. McGalliard-Cone, E. Morey-Holton // *Am. J. Physiol.* – 1990. – № 259 (5Pt1). – P. 715–722. Doi: 10.1152/ajpendo.1990.259.5.E715.
43. Hegde V., Dworsky E. M., Stavarakis A. I. et al. Single-dose, preoperative vitamin-D supplementation decreases infection in a mouse model of periprosthetic joint infection // *J. Bone Jt. Surg. – Am. Vol.* – 2017. – № 99 (20). – P. 1737–1744. Doi: 10.2106/JBJS.16.01598.
44. The potential effects of cholecalciferol on bone regeneration in dogs / H. H. Hong, T. A. Chou, J. C. Yang, C. J. Chang // *Clin. Oral. Implants Res.* – 2012. – № 23 (10). – P. 1187–1192. Doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02284.x.
45. Zhou C., Li Y., Wang X. et al. 1,25Dihydroxy vitamin D₃ improves titanium implant osseointegration in osteoporotic rats // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* – 2012. – № 114 (5S). – P. 174–178. Doi: 10.1016/j.oooo.2011.09.030.
46. Liu W., Zhang S., Zhao D. et al. Vitamin D supplementation enhances the fixation of titanium implants in chronic kidney disease mice // *PLoS One.* – 2014. – № 9 (4). – P. 1–6. Doi: 10.1371/journal.pone.0095689.
47. Wu Y. Y., Yu T., Yang X. Y. et al. Vitamin D₃ and insulin combined treatment promotes titanium implant osseointegration in diabetes mellitus rats // *Bone.* – 2013. – № 52 (1). – P. 1–8. Doi: 10.1016/j.bone.2012.09.005.
48. Xiong Y., Zhang Y., Guo Y. et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ increases implant osseointegration in diabetic mice partly through FoxO1 inactivation in osteoblasts // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2017. – № 494 (3–4). – P. 626–633. Doi: 10.1016/j.bbrc.2017.10.024.
49. Nakamura Y., Hayashi K., Abu-Ali S. et al. Effect of preoperative combined treatment with alendronate and calcitriol on fixation of hydroxyapatite-coated implants in ovariectomized rats // *J. Bone Jt. Surg. – Am. Vol.* – 2008. – № 90 (4). – P. 824–832. Doi: 10.2106/JBJS.G.00635.
50. Akhavan A., Noroozi Z., Shafiei A. et al. The effect of vitamin D supplementation on bone formation around titanium implants in diabetic rats // *Dent Res. J. (Isfahan).* – 2012. – № 9 (5). – P. 582–587.
51. Pimentel S. P., Casarin R. C., Ribeiro F. V. et al. Impact of micronutrients supplementation on bone repair around implants: microCT and counter-torque analysis in rats // *J. Appl. Oral Sci.* – 2016. – № 24 (1). P. 45–51. Doi: 10.1590/1678-775720150293.
52. Cho Y.-J., Heo S.-J., Koak J.-Y. et al. Promotion of osseointegration of anodized titanium implants with a 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ submicron particle coating // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* – 2011. – № 26 (6). – P. 1225–1232.
53. Naito Y., Jimbo R., Bryington M. S. et al. The influence of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ coating on implant osseointegration in the rabbit tibia // *J. Oral Maxillofac. Res.* – 2014. – № 5 (3). – P. 1–8. Doi: 10.5037/jomr.2014.5303.
54. Salomó-Coll O., Maté-Sánchez de Val J. E., Ramírez-Fernandez M. P. et al. Topical applications of vitamin D on implant surface for bone-to-implant contact enhance: a pilot study in dogs. Part II // *Clin. Oral. Implants. Res.* – 2016. – № 27 (7). – P. 896–903. Doi: 10.1111/clr.12707.
55. Lidor C., Atkin I., Ornoy A. et al. Healing of rachitic lesions in chicks by 24R,25-dihydroxycholecalciferol administered locally into bone // *J. Bone Miner. Res.* – 1987. – № 2 (2). – P. 91–98. Doi: 10.1002/jbmr.5650020203.
56. Lidor C., Dekel S., Meyer M. S. et al. Biochemical and biomechanical properties of avian callus after local administration of dihydroxylated vitamin D metabolites // *J. Bone Jt. Surg.* – 1990. – № 72-B(1). – P. 137–140.
57. Takano-Yamamoto T., Kawakami M., Kobayashi Y. et al. The effect of local application of 1,25-dihydroxycholecalciferol on osteoclast numbers in orthodontically treated rats // *J. Dent. Res.* – 1992. – № 71 (1). – P. 53–59.
58. Kawakami M., Takano-Yamamoto T. Local injection of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ enhanced bone formation for tooth stabilization after experimental tooth movement in rats // *J. Bone Miner. Metab.* – 2004. – № 22 (6). – P. 541–546. Doi: 10.1007/s00774-004-0521-3.
59. Al-Sayagh N. M., Al-Jumaili K. A., Al-Sadi H. I. Effect of local injection of 1,25-dihydroxycholecalciferol on the velocity of orthodontic tooth movement and bone density // *Int. J. Enhanc. Res. Sci Technol. Eng.* – 2014. – № 3 (4). – P. 146–155.
60. Yoon S. J., Park K. S., Kim M. S. et al. Repair of Diaphyseal Bone Defects with Calcitriol-Loaded PLGA Scaffolds and Marrow Stromal Cells // *Tissue Eng.* – 2007. – № 13 (5). – P. 1125–1134. Doi: 10.1089/ten.2006.0287.
61. Liu H., Cui J., Feng W. et al. Local administration of calcitriol positively influences bone remodeling and maturation during restoration of mandibular bone defects in rats // *Mater Sci. Eng. C.* – 2015. – № 49. – P. 14–24. Doi: 10.1016/j.msec.2014.12.064.
62. Hong H. H., Yen T. H., Hong A. Association of vitamin D₃ with alveolar bone regeneration in dogs // *J. Cell. Mol. Med.* – 2015. – № 19 (6). – P. 1208–1217. Doi: 10.1111/jcmm.12460.
63. Fügl A., Gruber R., Agis H., Lzicar H. et al. Alveolar bone regeneration in response to local application of calcitriol in vitamin D deficient rats // *J. Clin. Periodontol.* – 2015. – № 42 (1). – P. 96–103. Doi: 10.1111/jcpe.12342.
64. Raposo-Amaral C. E., Freitas F. R. de S. E., Kobayashi G. S. et al. Alveolar osseous defect in rat for cell therapy. Preliminary report // *Acta Cirúrgica Bras.* – 2010. – № 25 (4). – P. 313–317.
65. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review / S. Pilz, A. Tomaschitz, E. Ritz, T. R. Pieber // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2009. – № 6 (10). – P. 621–630. Doi: 10.1038/nrcardio.2009.135.
66. Amelioration of patients with chronic spontaneous urticaria in treatment with vitamin D supplement / N. Ariaee, S. Zarei, M. Mohamadi, F. Jabbari // *Clin. Mol. Allergy.* – 2017. – № 15 (1). – P. 6–10. Doi: 10.1186/s12948-017-0078-z.
67. Garfinkel R. J., Dilisio M. F., Agrawal D. K. Vitamin D and its effects on articular cartilage and osteoarthritis // *Orthop J. Sport Med.* – 2017. – № 5 (6). – P. 1–8. Doi: 10.1177/2325967117711376.
68. Takeda S., Smith S. Y., Tamura T. et al. Long-term treatment with eldcalcitol (1 α ,25-dihydroxy-2b-(3-hydroxy-

propyloxy) vitamin D₃) suppresses bone turnover and leads to prevention of bone loss and bone fragility in ovariectomized rats // *Calcif Tissue Int.* – 2015. – № 96 (1). – P. 45–55. Doi: 10.1007/s00223-014-9937-5.

69. Saito H., Takeda S., Amizuka N. Eldecalcitol and calcitriol stimulates 'bone minimodeling,' focal bone formation without prior bone resorption, in rat trabecular bone // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2013. – № 136 (1). – P. 178–182. Doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.10.004.

70. Takeda S., Saito M., Sakai S. et al. Eldecalcitol, an active vitamin D₃ derivative, prevents trabecular bone loss and bone fragility in type I diabetic model rats // *Calcif Tissue Int.* – 2017. – № 101 (4). – P. 433–444. Doi: 10.1007/s00223-017-0298-8.

71. Takahashi N. Mechanism of inhibitory action of eldecalcitol, an active vitamin D analog, on bone resorption in vivo // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2013. – № 136 (1). – P. 171–174. Doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.11.010.

72. Harada S., Mizoguchi T., Kobayashi Y. et al. Daily administration of eldecalcitol (ED-71), an active vitamin D analog, increases bone mineral density by suppressing RANKL expression in mouse trabecular bone // *J. Bone Miner. Res.* – 2012. – № 27 (2). – P. 461–473. Doi: 10.1002/jbmr.555.

73. Chesnut C. H., Silverman S., Andriano K. et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study // *Am. J. Med.* – 2000. – № 109 (4). – P. 267–276. Doi: 10.1016/S0002-9343(00)00490-3.

74. Peichl P., Marteau R., Griesmacher A. et al. Salmon calcitonin nasal spray treatment for postmenopausal women after hip fracture with total hip arthroplasty // *J. Bone Miner. Metab.* – 2005. – № 23 (3). – P. 243–252. Doi: 10.1007/s00774-004-0591-2.

75. Peichl P., Griesmacher A., Kumpan W. et al. Clinical outcome of salmon calcitonin nasal spray treatment in postmenopausal women after total hip arthroplasty // *Gerontology.* – 2005. – № 51 (4). – P. 242–252. Doi: 10.1159/000085121.

76. Torres A., García S., Gómez A. et al. Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces bone loss after renal transplantation // *Kidney Int.* – 2004. – № 65 (2). – P. 705–712. Doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00432.x.

77. Effects of combined treatment with eldecalcitol and alendronate on bone mass, mechanical properties, and bone histomorphometry in ovariectomized rats: a comparison with alfacalcidol and alendronate / M. Sugimoto, N. Futaki, M. Haradam S. Kaku // *Bone.* – 2013. – № 52 (1). – P. 181–188. Doi: 10.1016/j.bone.2012.09.031.

78. Takeda S., Sakai S., Shiraishi A. et al. Combination treatment with eldecalcitol (ED-71) and raloxifene improves

bone mechanical strength by suppressing bone turnover and increasing bone mineral density in ovariectomized rats // *Bone.* – 2013. – № 53 (1). – P. 167–173. Doi: 10.1016/j.bone.2012.12.001.

79. Gallagher C., Smith L. M., Yalamanchili V. Incidence of hypercalciuria and hypercalcemia during vitamin D and calcium supplementation in older women // *Menopause.* – 2014. – № 21 (11). – P. 1173–1180. Doi: 10.3174/ajnr.A1256.Functional.

80. Sanders K. M., Stuart A. L., Williamson E. J. et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial // *JAMA.* – 2010. – № 303 (18). – P. 1815–1822. Doi: 10.1001/jama.2010.594.

81. Sprague S., Madden K., Slobogean G. et al. A missed opportunity in bone health: vitamin D and calcium use in elderly femoral neck fracture patients following arthroplasty // *Geriatr. Orthop. Surg. Rehabil.* – 2017. – № 8 (4). – P. 215–224. Doi: 10.1177/2151458517735201.

82. Majeed Chowdry A., Azad H., Saleem Najar M. et al. Kidney injury due to overcorrection of hypovitaminosis D: a tertiary center experience in the kashmir valley of India // *Saudi J. Kidney Dis. Transplant.* – 2017. – № 28 (6). – P. 1321–1329.

83. Malik M. H. A., Jury F., Bayat A. et al. Genetic susceptibility to total hip arthroplasty failure: a preliminary study on the influence of matrix metalloproteinase 1, interleukin 6 polymorphisms and vitamin D receptor // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – № 66 (8). – P. 1116–1120. Doi: 10.1136/ard.2006.062018.

84. Mengatto C. M., Mussano F., Honda Y. et al. Circadian rhythm and cartilage extracellular matrix genes in osseointegration: a genome-wide screening of implant failure by vitamin D deficiency // *PLoS One.* – 2011. – № 6 (1). – P. 1–13. Doi: 10.1371/journal.pone.0015848.

85. Reid D., Toole B. J., Knox S. et al. The relation between acute changes in the systemic inflammatory response and plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations after elective knee arthroplasty // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2011. – № 93. – P. 1006–1011. Doi: 10.3945/ajcn.110.008490.

86. Henriksen V. T., Rogers V. E., Rasmussen G. L. et al. Pro-inflammatory cytokines mediate the decrease in serum 25(OH)D concentrations after total knee arthroplasty? // *Med. Hypotheses.* – 2014. – № 82 (2). – P. 134–137. Doi: 10.1016/j.mehy.2013.11.020.

87. Sun N., Guo Y., Liu W. et al. FGF23 neutralization improves bone quality and osseointegration of titanium implants in chronic kidney disease mice // *Sci Rep.* – 2015. – № 5 (8304). – P. 1–7. Doi: 10.1038/srep08304.

Дата поступления статьи 03.04.2018 г.

Дата публикации статьи 25.06.2018 г.