Ilmiy tadqiqotlar va ularning yechimlari jurnali
Aoka guvohnoma № 323759 ISSN: 3060-4818

УДК: 616.311-002.828:615.356

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА В ЛЕЧЕНИИ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Тагаева Инобат Амиритдиновна
Ассистент кафедры
стоматологии университета «ZARMED»
https://doi.org/10.5281/zenodo.23665525

Аннотация. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта (КПЛ СОПР) – хроническое иммуноопосредованное заболевание с длительным рецидивирующим течением и потенциалом малигнизации. Основу патогенеза составляет Т-клеточный иммунный ответ с апоптозом базальных кератиноцитов, а стандартом лечения остаются глюкокортикостероиды, длительное применение которых ограничено нежелательными эффектами. В обзоре обобщены данные о метаболизме и иммуномодулирующих свойствах холекальциферола (витамина D_3), его связи с развитием КПЛ СОПР и результатах применения в качестве адъювантного средства. Метаанализ семи исследований показал, что у пациентов с КПЛ СОПР уровень витамина D в сыворотке достоверно ниже, чем у здоровых лиц (разность средних –6,20 нг/мл; 95% ДИ от –11,24 до –1,15). В рандомизированных исследованиях добавление холекальциферола к стандартной терапии сопровождалось более выраженным уменьшением боли, ускорением эпителизации и снижением уровня IFN-γ и TNF-α. Вместе с тем доказательная база ограничена малыми выборками, высокой гетерогенностью и коротким периодом наблюдения. Холекальциферол следует рассматривать как патогенетически обоснованное дополнение, а не замену базовой терапии.

Ключевые слова: красный плоский лишай, слизистая оболочка полости рта, холекальциферол, витамин D, рецептор витамина D, иммунопатогенез, IFN-γ, NF-κB.

ВВЕДЕНИЕ

Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта (КПЛ СОПР, англ. oral lichen planus, OLP) относится к числу наиболее частых хронических заболеваний слизистой оболочки рта. По данным разных исследований, его распространённость в популяции составляет от 0,5 до 2,2%, а чаще болеют женщины старше 40 лет [1]; по данным метаанализа, она достигает 0,89% в общей популяции и 0,98% среди обратившихся за стоматологической помощью [2]. Заболевание протекает волнообразно, с периодами обострений и ремиссий, а эрозивно-язвенная и атрофическая формы сопровождаются болью и жжением, затрудняют приём пищи и гигиену полости рта и существенно снижают качество жизни пациентов.

Особое значение КПЛ СОПР придаёт его отнесение к потенциально злокачественным заболеваниям слизистой оболочки рта: риск озлокачествления невелик, но не равен нулю, что требует длительного диспансерного наблюдения [3]. Этиология остаётся неясной, а по данным

обзоров и международного консенсуса ключевую роль играет иммуноопосредованное повреждение эпителия, на фоне которого действуют многочисленные предрасполагающие факторы [4, 5]. Из-за неопределённой этиологии единой схемы лечения не существует [6]. Наибольшую доказательную базу имеют топические и системные глюкокортикостероиды (ГКС) [1, 7], но их длительное применение ограничено побочными эффектами, а часть пациентов отвечает на терапию недостаточно [1]. Поэтому продолжается поиск средств, которые усиливали бы действие ГКС и позволяли сократить длительность их применения.

Одним из таких средств рассматривается витамин D. Помимо регуляции обмена кальция и фосфора, его активный метаболит обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным, антипролиферативным и прокератинизирующим действием [2, 8]. Дефицит витамина D широко распространён: по данным объединённого анализа более 7,9 млн участников за 2000–2022 гг., его частота составляет около 15,7% [9]. Кроме того, дефицит связывают с рядом аутоиммунных заболеваний, в том числе с КПЛ СОПР [10].

Цель обзора – на основе анализа современной литературы обосновать с патогенетических позиций применение холекальциферола в комплексном лечении КПЛ СОПР и оценить имеющиеся клинические данные.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен аналитический обзор публикаций по иммунопатогенезу КПЛ СОПР, метаболизму и иммунным эффектам витамина D, а также по его применению при КПЛ СОПР. Поиск проводился в базах PubMed/MEDLINE, PubMed Central и Google Scholar по ключевым словам oral lichen planus, vitamin D, cholecalciferol, vitamin D receptor, interferon-γ, NF-κB. Приоритет отдавался систематическим обзорам, метаанализам и рандомизированным клиническим исследованиям (РКИ) последних лет, а также экспериментальным работам, раскрывающим молекулярные механизмы. Количественные данные приведены в том виде, в котором они представлены в первоисточниках.

1. ИММУНОПАТОГЕНЕЗ КПЛ СОПР КАК ОСНОВА ДЛЯ ПОИСКА МИШЕНЕЙ ТЕРАПИИ

КПЛ СОПР рассматривается как Т-клеточно-опосредованное заболевание, при котором цитотоксические $CD8^+$ Т-лимфоциты запускают апоптоз базальных кератиноцитов [4, 11]. Ранним событием считается экспрессия кератиноцитами антигена (возможно, аутопептида или белка теплового шока) либо его «демаскирование». После этого Т-клетки (преимущественно $CD8^+$, частично $CD4^+$) мигрируют в эпителий и активируются либо напрямую через молекулы MHC-I на кератиноцитах, либо через активированные $CD4^+$-лимфоциты. Антигены представляют клетки Лангерганса и другие дендритные клетки [11]. Исходный антиген остаётся неидентифицированным, а предрасполагающими факторами считают аутоиммунный ответ, микроорганизмы, лекарственные препараты, стоматологические материалы, психоэмоциональный стресс, генетическую предрасположенность и нутритивный дефицит [10].

Основными вовлечёнными лимфоцитами считаются $CD8^+$ цитотоксические и $CD4^+$ Т-хелперы 1 типа (Th1); в последние годы показано участие Th9, Th17 и регуляторных Т-клеток (Treg), что говорит о более сложной иммунной регуляции [11]. Th1-цитокины, прежде всего IFN-

γ и TNF-α, поддерживают миграцию Т-клеток и цитотоксичность в отношении базальных кератиноцитов. Согласно метаанализу, уровень IFN-γ в слюне и сыворотке при КПЛ СОПР неоднозначен: в целом он сопоставим с контролем, но различается между язвенными и неязвенными формами [12]. При этом в нескольких исследованиях более высокий уровень слюнного IFN-γ ассоциировался с эритематозной и язвенной формами [1]. Систематический обзор показал, что экспрессия IL-17 и Th17 в крови, слюне и тканях при КПЛ СОПР выше, чем у здоровых лиц [13]. Таким образом, патогенез складывается из антигенной презентации, Th1/Th17-ответа, недостаточного регуляторного контроля и цитотоксического повреждения эпителия (рис. 1).

Рис. 1. Упрощённая схема иммунопатогенеза КПЛ СОПР (составлена по данным [4, 5, 10, 11, 13])



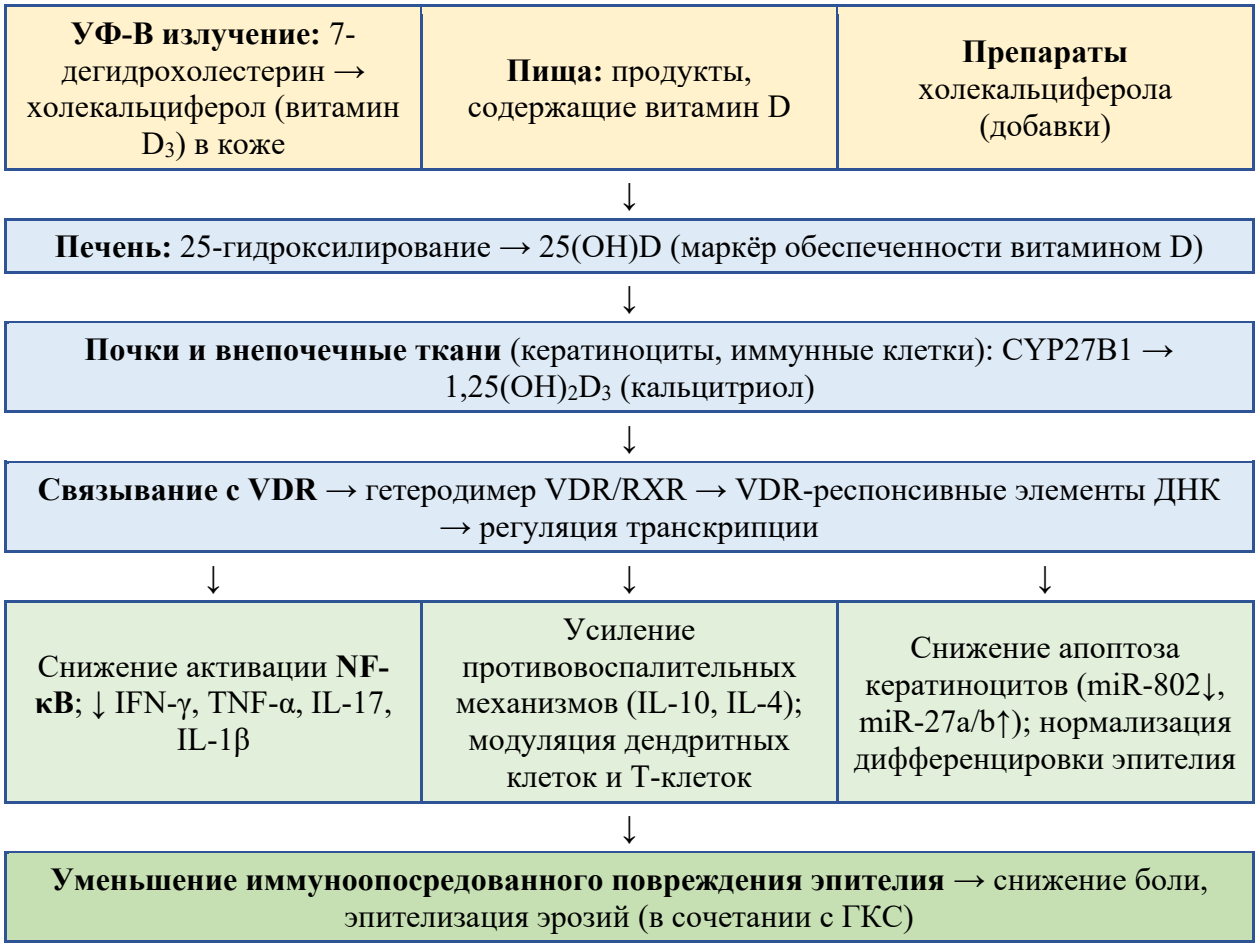
Следовательно, воздействие должно быть направлено не на единственную мишень, а на несколько звеньев сразу: Th1/Th17-цитокиновый каскад, активацию NF-κB в кератиноцитах и апоптоз эпителия. Именно эти процессы, как будет показано ниже, находятся под контролем витамина D.

2. МЕТАБОЛИЗМ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА И МЕХАНИЗМ ЕГО ДЕЙСТВИЯ

Холекальциферол (витамин D_3) образуется в коже из 7-дегидрохолестерина под действием ультрафиолетового излучения диапазона B, а также поступает с пищей и добавками. Сам по себе он биологически неактивен. В печени происходит 25-гидроксилирование с образованием 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), концентрация которого служит общепринятым показателем обеспеченности организма витамином D. Затем фермент 1α-гидроксилаза (CYP27B1) превращает его в активный метаболит – 1,25-дигидроксивитамин D_3 (кальцитриол). Этот фермент присутствует не только в почках, но и во внепочечных тканях, включая кератиноциты и клетки иммунной системы, что обеспечивает локальный синтез кальцитриола в тканях [8].

Кальцитриол реализует свои эффекты через рецептор витамина D (VDR), который в большом количестве присутствует в разных клетках, в том числе иммунных [1]. Связавшись с VDR, он образует гетеродимер с ретиноидным X-рецептором, взаимодействует с VDR-респонсивными элементами ДНК и регулирует транскрипцию генов. Спектр эффектов шире кальциево-фосфорного обмена: описаны модуляция функции макрофагов, созревания дендритных клеток и Т-клеточного ответа, подавление пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов, а также антипролиферативное, прокератинизирующее и антиангиогенное действие [1, 8]. По данным экспериментальных и клинических работ, витамин D подавляет продукцию провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-17, IL-1β, IFN-γ, TNF-α) и усиливает секрецию противовоспалительных (IL-4, IL-5, IL-10) [1]. Общая схема метаболизма и действия показана на рис. 2.

Рис. 2. Метаболизм холекальциферола и гипотетическая схема его действия при КПЛ СОПР (составлена по данным [1, 8, 14–19])



3. ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D И КПЛ СОПР

Данные о связи недостаточной обеспеченности витамином D с КПЛ СОПР обобщены в систематическом обзоре и метаанализе, опубликованном в 2024 г. [10]. В анализ вошли семь исследований; средняя концентрация витамина D в сыворотке составила 26,63 ± 11,75 нг/мл у пациентов с КПЛ СОПР и 31,43 ± 8,7 нг/мл у здоровых лиц (рис. 3). Разность средних была

достоверной (–6,20 нг/мл; 95% ДИ от –11,24 до –1,15; p = 0,02), однако гетерогенность исследований оказалась очень высокой (I^2 = 94%) [10].

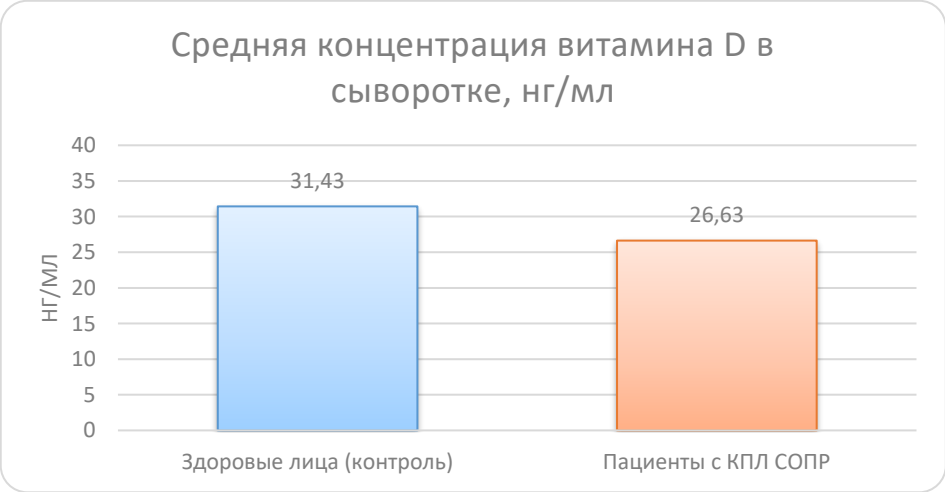


Рис. 3. Средняя концентрация витамина D в сыворотке у здоровых лиц и пациентов с КПЛ СОПР (по данным метаанализа [10])

Необходимо учитывать ограничения: разные методы определения 25(OH)D, различия в возрасте, сезоне забора крови, инсоляции и питании, а также небольшие выборки. Кроме того, ассоциация не доказывает причинности. Нельзя исключить, что болевой синдром и вынужденные пищевые ограничения при эрозивно-язвенных формах сами влияют на обеспеченность витамином D (это предположение требует проверки). Тем не менее достоверно более низкие средние значения у больных КПЛ СОПР дают основание рассматривать коррекцию дефицита как возможное дополнительное лечебное воздействие.

4. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D ПРИ КПЛ СОПР: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Патогенетическая роль витамина D при КПЛ СОПР подтверждается рядом экспериментальных работ на моделях кератиноцитов и эпителия полости рта (табл. 1). Общей чертой этих исследований является то, что сигнальный путь «витамин D – VDR» ограничивает воспалительный ответ и апоптоз эпителиальных клеток. Так, $1,25(OH)_2D_3$ уменьшал индуцированную липополисахаридом (ЛПС) гиперпродукцию провоспалительных цитокинов в кератиноцитах за счёт регуляции сигнального пути NF-κB [14]. Было показано, что ЛПС снижает экспрессию VDR в кератиноцитах полости рта, а сниженная экспрессия VDR ассоциирована с КПЛ СОПР [15]. Сигналинг витамина D/VDR подавлял индуцированную ЛПС продукцию IFN-γ и IL-1β в эпителии полости рта через путь HIF-1α [16].

Отдельный блок данных касается регуляции апоптоза. Сигналинг витамина D/VDR подавляет апоптоз кератиноцитов, индуцируемый микроРНК-802 [17], и стимулирует экспрессию miR-27a/b при КПЛ СОПР [18]; для miR-26a/b также показана защитная роль [19]. Эти данные важны для патогенеза, поскольку апоптоз базальных кератиноцитов является финальным звеном повреждения эпителия (рис. 1).

Таблица 1. Экспериментальные данные о механизмах действия витамина D/VDR при КПЛ СОПР

Авторы, год	Объект исследования	Основной результат
Du J. и соавт., 2017 [14]	Кератиноциты (in vitro)	$1,25(OH)_2D_3$ ослабляет ЛПС-индуцированную гиперпродукцию провоспалительных цитокинов через регуляцию NF-κB
Zhao B. и соавт., 2018 [15]	Кератиноциты полости рта	ЛПС снижает экспрессию VDR; сниженная экспрессия VDR ассоциирована с КПЛ СОПР
Ge X. и соавт., 2019 [16]	Эпителий полости рта	Сигналинг витамина D/VDR подавляет ЛПС-индуцированную продукцию IFN-γ и IL-1β через путь HIF-1α
Zhao B. и соавт., 2019 [17]	Кератиноциты при КПЛ СОПР	Сигналинг витамина D/VDR подавляет апоптоз, индуцируемый микроРНК-802
Ge X. и соавт., 2020 [18]	КПЛ СОПР	Сигналинг витамина D/VDR индуцирует экспрессию miR-27a/b
Du J. и соавт., 2020 [19]	КПЛ СОПР	miR-26a/b выполняют защитную роль при КПЛ СОПР

Таблица 2. Основные звенья иммунопатогенеза КПЛ СОПР и точки приложения витамина D

Звено патогенеза	Роль при КПЛ СОПР	Предполагаемое действие витамина D
$CD8^+$ Т-клетки, апоптоз базальных кератиноцитов	Основное эффекторное звено, разрушение базального слоя [4, 11]	Подавление апоптоза через регуляцию микроРНК (miR-802↓, miR-27a/b↑) [17, 18]
Th1-цитокины (IFN-γ, TNF-α)	Поддержка миграции Т-клеток и цитотоксичности [1, 11]	Снижение IFN-γ в слюне и ткани [1]; снижение слюнного TNF-α по данным метаанализа РКИ [20]
Th17-ответ (IL-17, IL-6)	Повышенная экспрессия IL-17 и Th17 в крови, слюне и тканях [13]	Подавление провоспалительных цитокинов, включая IL-6, IL-17, IL-1β [1]
Регуляторные Т-клетки	Участие подтверждено, роль уточняется [11]	Усиление противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-4) [1]; прямых данных при КПЛ СОПР недостаточно
Сигнальный путь NF-κB	Контроль продукции провоспалительных цитокинов в кератиноцитах [14]	Снижение активации NF-κB под действием $1,25(OH)_2D_3$ [14]
Дифференцировка и пролиферация эпителия	Нарушение эпителиального барьера, хроническая эрозия	Регуляция пролиферации и дифференцировки кератиноцитов [2]

5. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ О ПРИМЕНЕНИИ ВИТАМИНА D ПРИ КПЛ СОПР

Систематический обзор Saeed и соавт. (2022) включал пять исследований из 17 найденных; во всех из них добавление витамина D к стандартной терапии ГКС или плацебо сопровождалось

достоверным уменьшением симптомов КПЛ СОПР, но авторы указали на необходимость исследований с большей выборкой [2]. Более поздний систематический обзор и метаанализ РКИ, о котором сообщает EMJ Dermatology, объединил четыре РКИ с участием 137 взрослых с симптомным течением; адъювантное применение витамина D достоверно уменьшало боль в ранние сроки, увеличивало вероятность заживления слизистой (отношение рисков 4,04) и снижало слюнной TNF-α, однако эффект со временем ослабевал [20].

Наиболее подробно патогенетический эффект изучен в РКИ Shalaby и соавт. (2024) [1]. В исследование вошли пациенты с симптомным КПЛ СОПР (эритематозная, язвенная и буллёзная формы), диагноз которого подтверждён клинически и гистологически по модифицированным критериям ВОЗ, с уровнем 25(OH)D не выше 30 нг/мл. Сорок пациентов были рандомизированы на группу А (системный преднизолон + витамин D в дозе 60 000 МЕ в неделю) и группу В (только системный преднизолон); в окончательный анализ вошли 19 и 18 человек соответственно. Через месяц лечения полное прекращение боли отмечено у 52,6% пациентов группы А и лишь у 11,1% группы В, а полное клиническое разрешение элементов – у 36,8% и 11,1% соответственно (рис. 4). Различия по тяжести боли и клинической картине были достоверны ($p = 0,005$), как и по среднему баллу ВАШ ($p = 0,001$) и клиническому индексу ($p = 0,002$) [1].

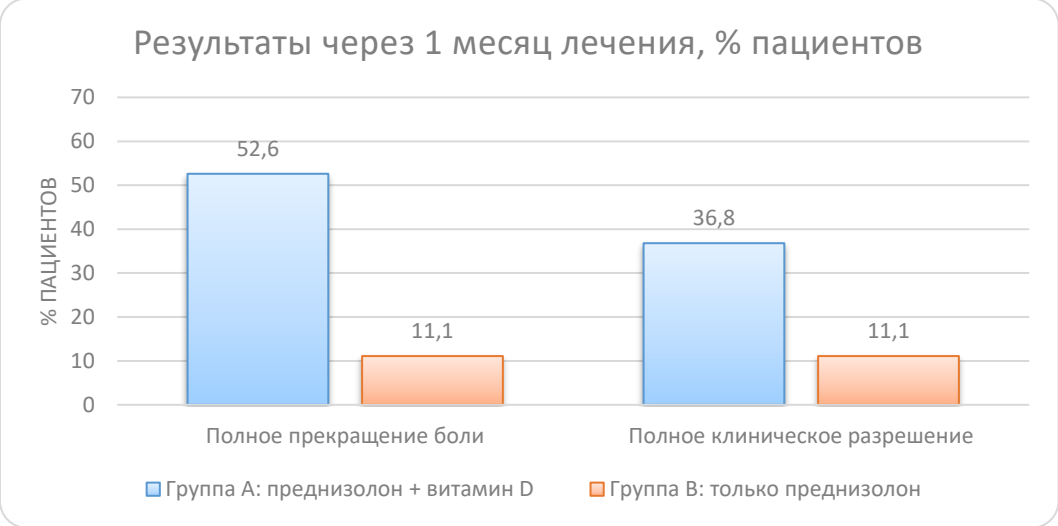


Рис. 4. Исходы лечения КПЛ СОПР через 1 месяц в РКИ Shalaby и соавт. (по данным [1])

Не менее важны биологические показатели: снижение уровня IFN-γ в слюне и ткани было более выраженным в группе, получавшей витамин D ($p \leq 0,001$ и $p = 0,029$ соответственно), и коррелировало с динамикой сывороточного витамина D. Это подтверждает гипотезу о том, что клинический эффект связан с подавлением Th1-ответа [1]. Следует подчеркнуть, что улучшение наблюдалось в обеих группах (в сравнении с исходным уровнем $p \leq 0,001$), то есть витамин D усиливал эффект ГКС, но не заменял его [1]. Сходные результаты получены и в других клинических работах, в частности в двойном слепом РКИ Delavarian и соавт. и в исследовании Razi и соавт. [21, 22]; их краткое описание приведено в обзорной части работы [1]. Основные клинические данные сведены в таблице 3.

Таблица 3. Клинические данные о роли витамина D при КПЛ СОПР

Источник	Дизайн	Основные результаты
Egido-Moreno и соавт., 2024 [10]	Систематический обзор и метаанализ (7 исследований)	Витамин D в сыворотке ниже при КПЛ СОПР: –6,20 нг/мл (95% ДИ –11,24…–1,15); $I^2 = 94\%$
Saeed и соавт., 2022 [2]	Систематический обзор (5 исследований из 17)	Во всех исследованиях адъювантный витамин D уменьшал симптомы; нужны более крупные исследования
Метаанализ РКИ [20]	4 РКИ, 137 взрослых	Ранее снижение боли; заживление слизистой (ОР 4,04); снижение слюнного TNF-α; эффект ослабевает со временем
Shalaby и соавт., 2024 [1]	РКИ, 40 рандомизированных (37 в анализе)	Преднизолон + витамин D vs преднизолон: полное прекращение боли 52,6% vs 11,1%; полное разрешение 36,8% vs 11,1%; ниже IFN-γ
Delavarian и соавт., 2021 [21]; Razi и соавт., 2018 [22]	Клинические исследования (по описанию в [1])	Улучшение клинической картины при добавлении витамина D к стандартной терапии

6. ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Из патогенетической логики и клинических данных вытекает несколько практических положений. Во-первых, витамин D рассматривается как адъювант: ГКС остаются наиболее эффективным методом лечения КПЛ СОПР [1, 7]. Во-вторых, целесообразно определять уровень 25(OH)D до начала приёма. В РКИ [1] в исследование включали только пациентов с уровнем не выше 30 нг/мл, чтобы избежать риска интоксикации. В-третьих, оптимальные доза и длительность не определены, и авторы метаанализа прямо указывают на необходимость исследований, посвящённых подбору схем [20]. Схема, использованная в [1] (60 000 МЕ в неделю в сочетании с системным преднизолоном), приведена как описание исследования, а не как рекомендация. В-четвёртых, при приёме препаратов витамина D необходим контроль безопасности, в первую очередь риска гиперкальциемии, а решение о назначении и дозе принимает врач с учётом сопутствующих заболеваний.

7. ОБСУЖДЕНИЕ

Совокупность данных позволяет сформулировать патогенетическую гипотезу: при недостаточности витамина D ослабляется сдерживающий контроль над Th1/Th17-ответом и сигнальным путём NF-κB, что усиливает продукцию IFN-γ, TNF-α и IL-17 и способствует апоптозу базальных кератиноцитов. Коррекция дефицита холекальциферолом может частично восстанавливать этот контроль, и это объясняет усиление эффекта ГКС. Гипотеза подкреплена совпадением трёх уровней доказательств: сниженным уровнем витамина D при КПЛ СОПР [10], молекулярными эффектами VDR-сигналинга [14–19] и клиническим улучшением с одновременным снижением IFN-γ и TNF-α [1, 20].

Вместе с тем уровень доказательности остаётся умеренным. Ограничениями являются небольшие выборки и краткосрочное наблюдение (в РКИ [1] – один месяц), высокая

гетерогенность метаанализа (I^2 = 94%) [10], различия в схемах и шкалах оценки, отсутствие стандартизованной дозы, определение витамина D методом ИФА вместо тандемной масс-спектрометрии [1], отсутствие гистологического подтверждения диагноза в ряде исследований [1] и ослабление эффекта со временем [20]. Не изучены долговременное влияние на частоту рецидивов и на риск малигнизации, а также роль полиморфизмов гена VDR.

8. ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для перехода от патогенетической гипотезы к клиническим рекомендациям необходимы исследования, лишённые отмеченных выше ограничений. Приоритетными направлениями представляются следующие:

– многоцентровые РКИ с достаточной мощностью, плацебо-контролем и наблюдением не менее нескольких месяцев после окончания лечения, с оценкой частоты рецидивов, поскольку ослабление эффекта со временем [20] остаётся главным вопросом;

– сравнение схем дозирования и длительности приёма холекальциферола в зависимости от исходного уровня 25(OH)D с обязательным контролем безопасности;

– использование единой шкалы клинической оценки и обязательное гистологическое подтверждение диагноза по критериям ВОЗ, что позволит сопоставлять результаты разных работ [4];

– изучение биомаркёров ответа (слюнные IFN-γ и TNF-α, IL-17) как неинвазивных показателей эффективности [4, 20];

– оценка роли полиморфизмов гена VDR и локальной экспрессии VDR в слизистой оболочке как предикторов ответа [15];

– изучение эффективности в разных популяциях с учётом инсоляции, питания и сезонных колебаний витамина D.

ВЫВОДЫ

– КПЛ СОПР развивается на фоне Т-клеточного иммунного ответа ($CD8^+$, Th1, Th17) с апоптозом базальных кератиноцитов; мишенями терапии служат цитокиновый каскад, сигнальный путь NF-κB и апоптоз эпителия.

– Активный метаболит холекальциферола через VDR подавляет продукцию IFN-γ, TNF-α, IL-17, IL-1β, регулирует NF-κB и апоптоз кератиноцитов, что обосновывает его применение при КПЛ СОПР.

– У пациентов с КПЛ СОПР уровень витамина D в сыворотке достоверно ниже, чем у здоровых лиц (–6,20 нг/мл), хотя гетерогенность данных очень высока.

– Добавление холекальциферола к стандартной терапии ускоряет уменьшение боли и заживление слизистой и снижает уровень IFN-γ и TNF-α, однако эффект ослабевает со временем, а доказательная база ограничена малыми выборками.

– Холекальциферол следует рассматривать как патогенетически обоснованное дополнение к базовой терапии под контролем уровня 25(OH)D и безопасности; требуются многоцентровые РКИ с длительным наблюдением и стандартизованными схемами дозирования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Shalaby R., Nawawy M.E., Selim K., et al. The role of vitamin D in amelioration of oral lichen planus and its effect on salivary and tissue IFN-γ level: a randomized clinical trial // BMC Oral Health. – 2024. – Vol. 24. – Art. 813. – doi:10.1186/s12903-024-04239-0.
2. Saeed S., Choudhury P., Ahmad S.A., et al. Vitamin D in the treatment of oral lichen planus: a systematic review // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10, No. 11. – Art. 2964. – doi:10.3390/biomedicines10112964.
3. Speight P.M., Khurram S.A., Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. – 2018. – Vol. 125, No. 6. – P. 612–627.
4. Sugerman P.B., Savage N.W., Walsh L.J., et al. The pathogenesis of oral lichen planus // Crit Rev Oral Biol Med. – 2002. – Vol. 13, No. 4. – P. 350–365.
5. Lodi G., Scully C., Carrozzo M., et al. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. – 2005. – Vol. 100, No. 1. – P. 40–51.
6. Didona D., Caposiena Caro R.D., Sequeira Santos A.M., et al. Therapeutic strategies for oral lichen planus: state of the art and new insights // Front Med. – 2022. – Vol. 9. – Art. 997190.
7. Sridharan K., Sivaramakrishnan G. Interventions for oral lichen planus: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials // Aust Dent J. – 2021. – Vol. 66, No. 3. – P. 295–303.
8. Colotta F., Jansson B., Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D // J Autoimmun. – 2017. – Vol. 85. – P. 78–97.
9. Cui A., Zhang T., Xiao P., et al. Global and regional prevalence of vitamin D deficiency in population-based studies from 2000 to 2022: a pooled analysis of 7.9 million participants // Front Nutr. – 2023. – Vol. 10. – Art. 1070808.
10. Egido-Moreno S., Valls-Roca-Umbert J., Parra-Moreno F.J., et al. Association of vitamin D levels and oral lichen planus. Systematic review and meta-analysis // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. – 2024. – Vol. 29, No. 5. – P. e626–e633. – doi:10.4317/medoral.26603.
11. El-Howati A., Thornhill M.H., et al. Immune mechanisms in oral lichen planus // Oral Dis. – 2023. – Vol. 29, No. 4.
12. Mozaffari H.R., Sharifi R., Hayati M., et al. Evaluation of serum and salivary interferon-γ levels in patients with oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis of case-control studies // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. – 2019. – Vol. 127, No. 3. – P. 210–217.
13. Bahrami H., et al. A systematic review of interleukin-17 in oral lichen planus: from etiopathogenesis to treatment // Clin Med Res. – doi:10.3121/cmr.2023.1822.
14. Du J., Li R., Yu F., et al. Experimental study on 1,25(OH)2D3 amelioration of oral lichen planus through regulating NF-κB signaling pathway // Oral Dis. – 2017. – Vol. 23, No. 6. – P. 770–778.
15. Zhao B., Li R., Yang F., et al. LPS-induced vitamin D receptor decrease in oral keratinocytes is associated with oral lichen planus // Sci Rep. – 2018. – Vol. 8. – Art. 763.
16. Ge X., Wang L., Li M., et al. Vitamin D/VDR signaling inhibits LPS-induced IFNγ and IL-1β in oral epithelia by regulating hypoxia-inducible factor-1α signaling pathway // Cell Commun Signal. – 2019. – Vol. 17. – Art. 18.

17. Zhao B., Xu N., Li R., et al. Vitamin D/VDR signaling suppresses microRNA-802-induced apoptosis of keratinocytes in oral lichen planus // FASEB J. – 2019. – Vol. 33, No. 1. – P. 1042–1050.
18. Ge X., Yuan L., Wei J., et al. Vitamin D/VDR signaling induces miR-27a/b expression in oral lichen planus // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10. – Art. 301.
19. Du J., Gao R., Wang Y., et al. MicroRNA-26a/b have protective roles in oral lichen planus // Cell Death Dis. – 2020. – Vol. 11. – Art. 15.
20. Vitamin D as adjunct therapy for oral lichen planus [краткое изложение систематического обзора и метаанализа РКИ] // EMJ Dermatology. – emjreviews.com.
21. Delavarian Z., Dalirsani Z., Mousavi Z., et al. Evaluation of the efficacy of vitamin D in the treatment of oral lichen planus: a double-blind randomized clinical trial // J Oral Health Oral Epidemiol. – 2021. – Vol. 10, No. 2. – P. 107–115.
22. Razi A., Mohiuddin S., Karim A.A., Iqbal A. Vitamin D as an adjuvant therapy to cure oral lichen planus in peri-menopausal women // Pak Oral Dent J. – 2018. – Vol. 38, No. 4. – P. 399–403.