УДК 616.71-007.23+577.161.2+546.41+611.018.4
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.63.58.008

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

© Валерия Павловна Новикова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:
Валерия Павловна Новикова — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующая лабораторией «Медико-социальных проблем в педиатрии» НИЦ. E-mail: novikova-vp@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0992-1709 SPIN: 1875-8137

Для цитирования: Новикова В.П. Патогенетические механизмы развития патологии костной ткани при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 95–101. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.63.58.008

Поступила: 05.02.2024 **Одобрена: 28.03.2024** **Принята к печати: 05.06.2024**

Резюме. В обзоре описаны симптомы поражения костной системы при целиакии, хроническом гастрите, после резекции желудка и при воспалительных заболеваниях кишечника. Описаны система витамина D и костный метаболизм при хронических заболеваниях органов пищеварения, механизмы влияния витамина D на слизистую оболочку (СО) кишечника, факторы риска, способствующие патологическим изменениям костей при заболеваниях ЖКТ. В обзоре показано, что в большинстве случаев нарушение минеральной плотности костей при заболеваниях органов пищеварения обусловлены нарушением фосфорно-кальциевого обмена, обмена системы витамина D и нарушением кишечного микробиоценоза. Причем конкретные механизмы при каждой нозологической форме требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: *костный метаболизм, витамин D, кальций, минеральная плотность костей, микробиоценоз кишечника*

PATHOGENETIC MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF BONE TISSUE PATHOLOGY IN CHRONIC GASTROINTESTINAL DISEASES

© Valeria P. Novikova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information:
Valeria P. Novikova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a Course in General Child Care, Head of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, National Research Center.
E-mail: novikova-vp@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0992-1709 SPIN: 1875-8137

For citation: Novikova VP. Pathogenetic mechanisms of development of bone tissue pathology in chronic gastrointestinal diseases. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):95-101. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.63.58.008

Received: 05.02.2024 **Revised: 28.03.2024** **Accepted: 05.06.2024**

Abstract. The review describes the symptoms of damage to the skeletal system in celiac disease, chronic gastritis, the condition after gastrectomy and inflammatory bowel diseases. The state of the vitamin D system and bone metabolism in chronic diseases of the digestive system, the mechanisms of the influence of vitamin D on the state of the intestinal mucosa, and risk factors contributing to pathological changes in bones in gastrointestinal diseases are presented. The review shows that in most cases, impaired bone mineral density in diseases of the digestive system is caused by impaired phosphorus-calcium metabolism, metabolism of the vitamin D system and impaired intestinal microbiocenosis, and specific mechanisms for each nosological form require further study.

Keywords: *bone metabolism, vitamin D, calcium, bone mineral density, intestinal microbiocenosis*

Течение любого хронического заболевания негативно сказывается на процессах моделирования и ремоделирования костной ткани, которая теряет темп метаболизма, особенно в детском возрасте. В результате костная масса не достигает должных величин, что создает почву для формирования низкой минеральной плотности костей (НМПК) и остеопороза в будущем [1].

Исследователями последних десятилетий выявлены характерные изменения, которые произошли в течении хронических заболеваний органов пищеварения у детей. К ним относят ранний дебют, частые рецидивы, увеличение сочетанной патологии ЖКТ. При этом процесс воспаления в слизистой оболочке желудка и тонкой кишки имеет распространенные и выраженные морфологические изменения, вплоть до атрофических [2]. Нарушение процессов расщепления и всасывания нутриентов при хронических заболеваниях ЖКТ, протекающих с синдромом мальабсорбции у детей, нередко сочетается с низкими дисгармоничными показателями линейных размеров тела и с изменением процессов ремоделирования костной ткани [3]. Продолжительный дефицит микронутриентов, в том числе дефицит витамина D у детей с патологией ЖКТ может приводить к снижению минеральной плотности кости [3–7].

Данные литературы однозначно свидетельствуют о том, что роль верхних отделов пищеварительной системы (желудка и двенадцатиперстная кишка) в абсорбции микроэлементов, особенно фосфора, кальция и витамина D, имеет первостепенную важность [7]. Витамин D влияет на минеральную плотность костной ткани, регулируя всасывание кальция в желудочно-кишечном тракте и влияя на систему RANK/RANKL/OPG [8]. Дефицит фосфора, кальция и витамина D при патологии ЖКТ приводит к появлению симптомов остеомаляции: частые переломы, боли в костях различной локализации, нарушение осанки в сагиттальной и фронтальной плоскостях, деформации конечностей [1, 3, 9]. Такие симптомы описаны при целиакии, хроническом гастрите, состоянии после резекции желудка и воспалительных заболеваниях кишечника.

Доказано также, что сывороточный $1,25(OH)_2D$ участвует в дифференцировке иммунных клеток, модуляции микробиоты кишечника, транскрипции генов и целостности барьера, поддержании целостности плотных соединений слизистой оболочки, улучшении всасывания фолиевой кислоты и активации экспрессии цитохрома P450 3A4 [10].

Описаны следующие механизмы влияния витамина D на состояние слизистой оболочки (СО) кишечника: регуляция секреции слизи СО толстой кишки [11], обеспечение целостности структуры [12], влияние на состав и функции кишечной микробиоты [13], повышение экспрессии белков с плотным переходом, подавление высвобождения зонулина [14]. Действие витамина D на систему врожденного иммунитета связывают со стимуляцией продукции нейтрофилами, макрофагами и клетками, выстилающими эпителиальные поверхности антибактериальных пептидов с широкой антимикробной активностью, таких как кателицидин (CAMP) и β-дефензин 2 (DEFB4) [15–17], с повышением антимикробного действия в отношении некоторых патогенов, индукцией внутриклеточного рецептора распознавания патогена NOD2, улучшением транскрипции CAMP и DEFB4, подавлением экспрессии гепсидинового антимикробного пептида, снижением ферропортин-опосредованного экспорта внутриклеточного железа [18, 19]. Влияние витамина D на адаптивный иммунитет заключается в контроле дифференциации и созревании дендритных клеток, экспрессии на моноцитах молекул, участвующих в захвате антигена, снижении провоспалительного ответа Th1, повышении противовоспалительного ответа Th2, увеличении количества Т-регуляторных клеток, ограничении количества CD4+ Т-клеток [20]. За счет этих плейотропных эффектов витамин D связан с активностью иммуноопосредованных заболеваний — тех формах патологии, при которых поражение как костной системы, так и пищеварительного тракта являются проявлением аутоиммунных процессов (воспалительные заболевания кишечника, целиакия, аутоиммунный гастрит) [21–23].

Разные формы витамина D находятся в кровотоке в связанном виде с его рецептором — VDBP. А активная форма витамина D ($1,25(OH)_2D_3$) за счет связывания с рецептором оказывает различные биологические эффекты, взаимодействуя с ядрами клеток-мишеней, расположенных в различных органах и тканях, таких как иммунная система, поджелудочная железа, сердечно-сосудистая и мышечная системы, головной мозг [24, 25].

Ген *VDR* расположен на коротком плече хромосомы 12 и содержит 8 экзонов, кодирующих белок (экзоны 2–9) и 6 нетранслируемых экзонов (экзоны 1a-1f) [26, 27]. Описано большое количество полиморфизмов гена *VDR*, которые могут влиять на экспрессию и функцию *VDR* и последующий эффект, опосредованный витамином D [28]. *VDR* также регулирует клеточный цикл, воздействует на клеточную дифференцировку и пролиферацию, контролирует развитие онкологической патологии, а также ингибирование дифференцировки дендритных клеток, стимуляцию синтеза ряда гормонов [26, 29].

Влияние кальция на желудочно-кишечный тракт изучено в фундаментальных исследованиях. Известно, что кальций является вторичным мессенджером регуляции метаболизма клеток и ре-

гулятором синаптической передачи. Его действие на слизистую оболочку желудка и кишок расценивается как вяжущее. Он ослабляет перистальтику, воздействуя на гладкую мускулатуру. В очагах воспаления кальций стимулирует репаративную регенерацию в кишечнике и подавляет избыточную пролиферацию клеток желудка. Хлористый кальций уплотняет ткань, уменьшая проницаемость клеточных мембран [30].

В генезе остеопатий при заболеваниях ЖКТ также играет роль сниженная абсорбция Са из кишечника вследствие ускоренного пассажа химуса — сниженной секреции соляной кислоты, переводящей плохо растворимые соединения Са в растворимый, хорошо всасывающийся хлорид кальция [31–33]. Объяснить дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника у детей с заболеваниями пищеварительного тракта возможно с точки зрения нарушений иннервации в отдельных нейрометамерах. Согласно этой концепции, первичными являются нейротрофические изменения. Патология же пищеварительной и костной систем у подростков и взрослых вторичны [34]. Но есть и другой взгляд — признание влияния ирритации из пораженного органа на состояние костно-мышечной системы, приводящее к спазму мышц, нарушению подвижности двигательных сегментов у детей, подростков и взрослых, лиц, страдающих язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки [35]. Описаны случаи спазма длинных мышц спины, приводящие к сколиозированию при заболеваниях печени и желчного пузыря [35, 36]. Другой возможной причиной возникновения остеопатий у больных с заболеваниями ЖКТ считают прием лекарственных средств, отрицательно влияющих на костную ткань. К ним относят глюкокортикостероиды, противосудорожные препараты, тиреоидные гормоны, антикоагулянты и антациды, диуретики и нестероидные противовоспалительные средства, некоторые иные препараты [37–41]. Результаты, полученные в ряде исследований, свидетельствуют, что при длительном приеме ингибиторов протонной помпы (ИПП) увеличивается риск образования переломов, связанных с развитием остеопороза, вследствие нарушения всасывания Са и торможения остеокластогенеза [40]. Кроме того, побочный эффект ИПП, помимо подавления кислотообразующей функции желудка, может иметь совершенно иную природу. Несомненно, что фармакологическая мишень ИПП — H^+K^+-АТФаза париетальных клеток, которая является органоспецифическим ферментом [42]. Но M. Suzuki и соавт. предположили, что ИПП могут подавлять активность близкого по биохимическому строению фермента вакуолярной H^+-АТФазы, который локализуется в цитоплазме многих клеток человеческого организма [43]. Вследствие этого могут пострадать важнейшие функции, и в том числе резорбция костной ткани, которая является необходимым процессом для восстановления нормальной кости. Исследования последних лет показали, что при длительном (в течение нескольких лет) применении ИПП для лечения хронической гастродуоденальной патологии повышается риск возникновения переломов костей как проявление остеопороза [40, 44, 45]. Вместе с тем при гипокальциемии и гипофосфатемии вследствие развития мышечной гипотонии и нарушения моторной функции желудка и кишечника возникает гастродуоденостаз и появляются патологические гастроэзофагеальные и дуоденогастральные рефлюксы [46].

Таким образом, патогенетические механизмы развития патологии костной ткани при хронических заболеваниях ЖКТ в большинстве случаев обусловлены нарушением фосфорно-кальциевого обмена и обмена системы витамина D. Причем конкретные механизмы при каждой нозологической форме требуют дальнейшего изучения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования. Информированное согласие на публикацию.

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новикова В.П., Кузьмина Д.А., Гузеева О.Д. Хронический гастрит и патология костной ткани у детей. Врач-аспирант. 2011;47(4.1):248–254.
2. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И. и др. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. М.: Медпрактика-М; 2017.
3. Han T., Zhang Y., Qi B., Chen M., Sun K., Qin X., Yang B., Yin H., Xu A., Wei X., Zhu L. Clinical features and shared mechanisms of chronic gastritis and osteoporosis. Sci Rep. 2023;13(1):4991. DOI: 10.1038/s41598-023-31541-8.
4. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Яценко Д.А. Витамин D — вопросы всасывания и метаболизма в норме и при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Ожирение и метаболизм. 2022;19(1):123–33. DOI: 10.14341/omet12835. URL: https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13566 (дата обращения: 02.01.2024).

5. Maurya V.K., Aggarwal M. Factors influencing the absorption of vitamin D in GIT: an overview. J Food Sci Technol. 2017;54(12):3753–3765. DOI: 10.1007/s13197-017-2840-0.
6. Shin C.S., Choi H.J., Kim M.J. et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis in Korea: a community-based cohort study with lumbar spine and hip bone mineral density. Bone. 2010;47(2):378–387.
7. Слохова Н.К., Тотров И.Н. Регуляция кальциевого обмена и состояние костной ткани у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Современные проблемы науки и образования. 2014;6. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=16544 (дата обращения: 02.01.2024).
8. Szymczak-Tomczak A., Ratajczak A.E., Kaczmarek-Ryś M., Hryhorowicz S., Rychter A.M., Zawada A., Słomski R., Dobrowolska A., Krela-Kaźmierczak I. Pleiotropic Effects of Vitamin D in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. J Clin Med. 2022;11(19):5715. DOI: 10.3390/jcm11195715.
9. Prevention and management of osteoporosis. World Health Organ Tech Rep Ser. 2003;921:1–164, back cover. PMID: 15293701.
10. Carmeliet G., Dermauw V., Bouillon R. Vitamin D Signaling in Calcium and Bone Homeostasis: A Delicate Balance. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2015;29:621–631. DOI: 10.1016/j.beem.2015.06.001.
11. Zhu W., Yan J., Zhi C., Zhou Q., Yuan X. 1,25$(OH)_2D_3$ deficiency-induced gut microbial dysbiosis degrades the colonic mucus barrier in Cyp27b1 knockout mouse model. Gut Pathog. 2019;11:8. DOI: 10.1186/s13099-019-0291-z.
12. Kühne H., Hause G., Grundmann S.M., Schutkowski A., Brandsch C., Stangl G.I. Vitamin D receptor knockout mice exhibit elongated intestinal microvilli and increased ezrin expression. Nutr. Res. 2016;36:184–192. DOI: 10.1016/j.nutres.2015.10.005.
13. Schäffler H., Herlemann D.P., Klinitzke P., Berlin P., Kreikemeyer B., Jaster R., Lamprecht G. Vitamin D administration leads to a shift of the intestinal bacterial composition in Crohn's disease patients, but not in healthy controls. J. Dig. Dis. 2018;19:225–234. DOI: 10.1111/1751-2980.12591.
14. Fasano A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2012;1258:25–33. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06538.x.
15. Weber G., Heilborn J.D., Jimenez C.I.C., Hammarsjö A., Törmä H., Ståhle M. Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. J. Investig. Dermatol. 2005;124:1080–1082. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2005.23687.x.
16. Bals R., Wang X., Zasloff M., Wilson J.M. The peptide antibiotic LL37/hCAP-18 is expressed in epithelia of the human lung where it has broad antimicrobial activity at the airway surface. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998;95:9541–9546. DOI: 10.1073/pnas.95.16.9541.
17. Gallo R.L., Kim K.J., Bernfield M., Kozak C.A., Zanetti M., Merluzzi L., Gennaro R. Identification of CRAMP, a cathelin-related antimicrobial peptide expressed in the embryonic and adult mouse. J. Biol. Chem. 1997;272:13088–13093. DOI: 10.1074/jbc.272.20.13088.
18. Chun R.F., Liu P.T., Modlin R.L., Adams J.S., Hewison M. Impact of vitamin D on immune function: Lessons learned from genome-wide analysis. Front Physiol. 2014;5:151. DOI: 10.3389/fphys.2014.00151.
19. Bacchetta J., Zaritsky J.J., Sea J.L., Chun R., Lisse T.S., Zavala K., Nayak A., Wesseling-Perry K., Westerman M., Hollis B.W. et al. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. J. Am. Soc. Nephrol. 2014;25:564–572. DOI: 10.1681/ASN.2013040355.
20. Bikle D.D. Vitamin D Regulation of Immune Function. Curr. Osteoporos. Rep. 2022;20:186–193. DOI: 10.1007/s11914-022-00732-z.
21. Massironi S., Cavalcoli F., Zilli A., Del Gobbo A., Ciafardini C., Bernasconi S., Felicetta I., Conte D., Peracchi M. Relevance of vitamin D deficiency in patients with chronic autoimmune atrophic gastritis: a prospective study. BMC Gastroenterol. 2018;18(1):172. DOI: 10.1186/s12876-018-0901-0.
22. Infantino C., Francavilla R., Vella A., Cenni S., Principi N., Strisciuglio C., Esposito S. Role of Vitamin D in Celiac Disease and Inflammatory Bowel Diseases. Nutrients. 2022;14(23):5154. DOI: 10.3390/nu14235154.
23. Шуматова Т.А., Коваленко Д.В., Приходченко Н.Г. Витамин D и заболевания кишечника. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2023;8:24–28.
24. Eloranta J.J., Wenger C., Mwinyi J., Hiller C., Gubler C., Vavricka S.R., Fried M., Kullak-Ublick G.A., Swiss IBD Cohort Study Group Association of a Common Vitamin D-Binding Protein Polymorphism with Inflammatory Bowel Disease. Pharm. Genom. 2011;21:559–564. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328348f70c.
25. Peterlik M. and Cross H.S. Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: molecular and cellular pathophysiology. European Journal of Clinical Nutrition. 2009;63:1377–1386.
26. Kang T.J., Jin S.H., Yeum C.E., Lee S.B., Kim C.H., Lee S.H., Kim K.H., Shin E.S., Chae G.T. Vitamin D Receptor Gene TaqI, BsmI and FokI Polymorphisms in Korean Patients with Tuberculosis. Immune Netw. 2011;11(5):253–257. DOI: 10.4110/in.2011.11.5.253.
27. Taymans S.E., Pack S., Pak E., Orban Z., Barsony J., Zhuang Z., Stratakis C.A. The human vitamin D receptor gene (VDR) is localized to region 12cen-q12 by fluorescent in situ hybridization and radiation hybrid mapping: genetic and physical VDR map. J

Bone Miner Res. 1999;14(7):1163–1166. DOI: 10.1359/jbmr.1999.14.7.1163.
28. Valdivielso J.M., Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. Clin Chim Acta. 2006; 371(1–2):1–12. DOI: 10.1016/j.cca.2006.02.016.
29. Baker A.R., McDonnell D.P., Hughes M. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1998;85(10):3294–3298. DOI: 10.1073/pnas.85.10.3294.
30. Фомина Л.А. Роль кальцийрегулирующей системы в патогенезе и саногенезе язвенной болезни и коррекция ее сдвигов при лечении рецидива заболевания. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016;134(10).
31. Храмцова С.Н. Оценка уровня кальция и фосфора в прогнозировании остеопении у детей и подростков. Общественное здоровье и профилактика заболеваний. 2007;2:47–50.
32. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Дефицит кальция — возможности пищевой коррекции у дошкольников. Consilium medicum. Педиатрия. 2007;1:80–83.
33. Хаустова Г.Г., Банина Т.В., Мухина Ю.Г., Щеплягина Л.С. Дефицит кальция и витамина Д при хронических заболеваниях желудка и тонкой кишки. Доктор.ру. 2008;1:14–18.
34. Лебеда В.Ф., Ясинский О.Р. Остеопатии у детей с хроническим гастродуоденитом. Педиатрия, акушерство и гинекология. 2000;2:29-31.
35. Шевченко С.Д., Ермак Т.А. Остеопенический синдром у детей и подростков, больных сколиозом. Российский педиатрический журн. 2005;1:21–24.
36. Elkin S.L., Fairney A., Burnett S. et al. Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: A cross-sectional study. Osteoporoses Int. 2001;12:366–72.
37. Leonard M.B. Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease. Pediatrics. 2007;119:166–S174.
38. Payne D., Ray D. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis. Clinical Endocrinology. 2007;67:342–345.
39. Schlienger R.G., Jick S.S., Meier C.R. Inhaled corticosteroids and the risk of fractures in children and adolescents. Pediatrics. 2004;114(2):469–473.
40. Targownik L.E., Lix L.M., Prior H.J. et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures .Can. Med. Assoc. J. 2008;179:319–326.
41. Van Rossum E.F., Roks P.H., de Jong F.H. et al. Characterization of a promoter polymorphism in the glucocorticoid receptor gene and its relationship to three other polymorphisms. Clinical Endocrinology (Oxf). 2004;61:573–581.
42. Ishino Y., Sugano K. Acid-suppressive strategy against gastroesophageal reflux diseases and non-erosive reflux diseases: the alternative of proton- pump inhibitors or H2 receptor antagonists. Nippon Rinsho. 2007;65(5):891–894.
43. Suzuki M., Suzuki H., Hibi T. Proton pump inhibitors and gastritis. J. Clin. Biochem. Nutr. 2008;42(2):71–75.
44. Tsirambidis J.V.E., Conwell D.L., Zuccaro G. Osteopenia in a patient with chronic pancreatitis. The American Journal of Gastroenterology. 2003;98(9):S164.
45. Yang Y., Lewis J., Epstein S. et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fraction. J. Am. Med. Assoc. 2006;296:2947–2953.
46. Cijevschi C. at al. Osteoporosis in liver cirrhosis. Romanian J Gastroenterology 2005;4:337–41.

REFERENCES

1. Novikova V.P., Kuz'mina D.A., Guzeeva O.D. Hronicheskij gastrit i patologiya kostnoj tkani u detej. [Chronic gastritis and bone tissue pathology in children]. Vrach-aspirant. 2011;47(4.1):248–254. (in Russian).
2. Bel'mer S.V., Razumovskij A.Yu., Havkin A.I. i dr. Bolezni zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki u detej. [Diseases of the stomach and duodenum in children]. Moskva: Medpraktika-M Publ.; 2017. (in Russian).
3. Han T., Zhang Y., Qi B., Chen M., Sun K., Qin X., Yang B., Yin H., Xu A., Wei X., Zhu L. Clinical features and shared mechanisms of chronic gastritis and osteoporosis. Sci Rep. 2023;13(1):4991. DOI: 10.1038/s41598-023-31541-8.
4. Pigarova E.A., Dzeranova L.K., Yacenko D.A. Vitamin D — voprosy vsasyvaniya i metabolizma v norme i pri zabolevaniyah zheludochno-kishechnogo trakta. [Vitamin D — issues of absorption and metabolism in normal conditions and in diseases of the gastrointestinal tract]. Ozhirenie i metabolizm. 2022;19(1):123–133. DOI: 10.14341/omet12835. URL: https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13566 (data obrashcheniya: 02.01.2024). (in Russian).
5. Maurya V.K., Aggarwal M. Factors influencing the absorption of vitamin D in GIT: an overview. J Food Sci Technol. 2017;54(12):3753–3765. DOI: 10.1007/s13197-017-2840-0.
6. Shin C.S., Choi H.J., Kim M.J. et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis in Korea: a community-based cohort study with lumbar spine and hip bone mineral density. Bone. 2010;47(2):378–387.
7. Slohova N.K., Totrov I.N. Regulyaciya kal'cievogo obmena i sostoyanie kostnoj tkani u bol'nyh s zabolevaniyami zheludochno-kishechnogo trakta. [Regulation of calcium metabolism and the state of bone tissue in patients with diseases of the gastrointestinal tract]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2014;6. URL: https://science-edu-

cation.ru/ru/article/view?id=16544 (data obrashcheniya: 02.01.2024). (in Russian).
8. Szymczak-Tomczak A., Ratajczak A.E., Kaczmarek-Ryś M., Hryhorowicz S., Rychter A.M., Zawada A., Słomski R., Dobrowolska A., Krela-Kaźmierczak I. Pleiotropic Effects of Vitamin D in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. J Clin Med. 2022;11(19):5715. DOI: 10.3390/jcm11195715.
9. Prevention and management of osteoporosis. World Health Organ Tech Rep Ser. 2003;921:1–164, back cover. PMID: 15293701.
10. Carmeliet G., Dermauw V., Bouillon R. Vitamin D Signaling in Calcium and Bone Homeostasis: A Delicate Balance. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2015;29:621–631. DOI: 10.1016/j.beem.2015.06.001.
11. Zhu W., Yan J., Zhi C., Zhou Q., Yuan X. 1,25$(OH)_2D_3$ deficiency-induced gut microbial dysbiosis degrades the colonic mucus barrier in Cyp27b1 knockout mouse model. Gut Pathog. 2019;11:8. DOI: 10.1186/s13099-019-0291-z.
12. Kühne H., Hause G., Grundmann S.M., Schutkowski A., Brandsch C., Stangl G.I. Vitamin D receptor knockout mice exhibit elongated intestinal microvilli and increased ezrin expression. Nutr. Res. 2016;36:184–192. DOI: 10.1016/j.nutres.2015.10.005.
13. Schäffler H., Herlemann D.P., Klinitzke P., Berlin P., Kreikemeyer B., Jaster R., Lamprecht G. Vitamin D administration leads to a shift of the intestinal bacterial composition in Crohn's disease patients, but not in healthy controls. J. Dig. Dis. 2018;19:225–234. DOI: 10.1111/1751-2980.12591.
14. Fasano A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2012;1258:25–33. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06538.x.
15. Weber G., Heilborn J.D., Jimenez C.I.C., Hammarsjö A., Törmä H., Ståhle M. Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. J. Investig. Dermatol. 2005;124:1080–1082. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2005.23687.x.
16. Bals R., Wang X., Zasloff M., Wilson J.M. The peptide antibiotic LL37/hCAP-18 is expressed in epithelia of the human lung where it has broad antimicrobial activity at the airway surface. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998;95:9541–9546. DOI: 10.1073/pnas.95.16.9541.
17. Gallo R.L., Kim K.J., Bernfield M., Kozak C.A., Zanetti M., Merluzzi L., Gennaro R. Identification of CRAMP, a cathelin-related antimicrobial peptide expressed in the embryonic and adult mouse. J. Biol. Chem. 1997;272:13088–13093. DOI: 10.1074/jbc.272.20.13088.
18. Chun R.F., Liu P.T., Modlin R.L., Adams J.S., Hewison M. Impact of vitamin D on immune function: Lessons learned from genome-wide analysis. Front Physiol. 2014;5:151. DOI: 10.3389/fphys.2014.00151.
19. Bacchetta J., Zaritsky J.J., Sea J.L., Chun R., Lisse T.S., Zavala K., Nayak A., Wesseling-Perry K., Westerman M., Hollis B.W. et al. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. J. Am. Soc. Nephrol. 2014;25:564–572. DOI: 10.1681/ASN.2013040355.
20. Bikle D.D. Vitamin D Regulation of Immune Function. Curr. Osteoporos. Rep. 2022;20:186–193. DOI: 10.1007/s11914-022-00732-z.
21. Massironi S., Cavalcoli F., Zilli A., Del Gobbo A., Ciafardini C., Bernasconi S., Felicetta I., Conte D., Peracchi M. Relevance of vitamin D deficiency in patients with chronic autoimmune atrophic gastritis: a prospective study. BMC Gastroenterol. 2018;18(1):172. DOI: 10.1186/s12876-018-0901-0.
22. Infantino C., Francavilla R., Vella A., Cenni S., Principi N., Strisciuglio C., Esposito S. Role of Vitamin D in Celiac Disease and Inflammatory Bowel Diseases. Nutrients. 2022;14(23):5154. DOI: 10.3390/nu14235154.
23. Shumatova T.A., Kovalenko D.V., Prihodchenko N.G. Vitamin D i zabolevaniya kishechnika. [Vitamin D and intestinal diseases]. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. 2023;8:24–28 (in Russian).
24. Eloranta J.J., Wenger C., Mwinyi J., Hiller C., Gubler C., Vavricka S.R., Fried M., Kullak-Ublick G.A., Swiss IBD Cohort Study Group Association of a Common Vitamin D-Binding Protein Polymorphism with Inflammatory Bowel Disease. Pharm. Genom. 2011;21:559–564. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328348f70c.
25. Peterlik M. and Cross H.S. Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: molecular and cellular pathophysiology. European Journal of Clinical Nutrition. 2009;63:1377–1386.
26. Kang T.J., Jin S.H., Yeum C.E., Lee S.B., Kim C.H., Lee S.H., Kim K.H., Shin E.S., Chae G.T. Vitamin D Receptor Gene TaqI, BsmI and FokI Polymorphisms in Korean Patients with Tuberculosis. Immune Netw. 2011;11(5):253–257. DOI: 10.4110/in.2011.11.5.253.
27. Taymans S.E., Pack S., Pak E., Orban Z., Barsony J., Zhuang Z., Stratakis C.A. The human vitamin D receptor gene (VDR) is localized to region 12cen-q12 by fluorescent in situ hybridization and radiation hybrid mapping: genetic and physical VDR map. J Bone Miner Res. 1999;14(7):1163–1166. DOI: 10.1359/jbmr.1999.14.7.1163.
28. Valdivielso J.M., Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. Clin Chim Acta. 2006;371(1–2):1–12. DOI: 10.1016/j.cca.2006.02.016.
29. Baker A.R., McDonnell D.P., Hughes M. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1998;85(10):3294–3298. DOI: 10.1073/pnas.85.10.3294.

30. Fomina L. A. Rol' kal'ciïreguliruyushcheĭ sistemy v patogeneze i sanogeneze yazvennoĭ bolezni i korrekciya ee sdvigov pri lechenii recidiva zabolevaniya. [The role of the calcium regulatory system in the pathogenesis and sanogenesis of peptic ulcer disease and the correction of its changes in the treatment of relapse of the disease]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2016;134(10). (in Russian).
31. Hramcova S.N. Ocenka urovnya kal'ciya i fosfora v prognozirovanii osteopenii u detej i podrostkov. [Assessment of calcium and phosphorus levels in predicting osteopenia in children and adolescents]. Obshchestvennoe zdorov'e i profilaktika zabolevanij. 2007;2:47–50. (in Russian).
32. Shcheplyagina L.A., Moiseeva T.Yu. Deficit kal'ciya — vozmozhnosti pishchevoj korrekcii u doshkol'nikov. [Calcium deficiency—possibilities of nutritional correction in preschool children]. Consilium medicum. Pediatriya. 2007;1:80–83. (in Russian).
33. Haustova G.G., Banina T.V., Muhina Yu.G., Shcheplyagina L.S. Deficit kal'ciya i vitamina D pri hronicheskih zabolevaniyah zheludka i tonkoj kishki. [Calcium and vitamin D deficiency in chronic diseases of the stomach and small intestine]. Doktor. ru.2008;1:14–18. (in Russian).
34. Lebeda V.F., Yasinskij O.R. Osteopatii u detej s hronicheskim gastroduodenitom. [Osteopathy in children with chronic gastroduodenitis]. Pediatriya, akusherstvo i ginekologiya. 2000;2:29–31. (in Russian).
35. Shevchenko S.D., Ermak T.A. Osteopenicheskij sindrom u detej i podrostkov, bol'nyh skoliozom. [Osteopenic syndrome in children and adolescents with scoliosis]. Rossijskij pediatricheskij zhurn. 2005;1:21–24. (in Russian).
36. Elkin S.L., Fairney A., Burnett S. et al. Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: A cross-sectional study. Osteoporoses Int. 2001;12:366–72.
37. Leonard M.B. Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease. Pediatrics. 2007;119:166–S174.
38. Payne D., Ray D. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis. Clinical Endocrinology. 2007;67:342–345.
39. Schlienger R.G., Jick S.S., Meier C.R. Inhaled corticosteroids and the risk of fractures in children and adolescents. Pediatrics. 2004;114(2):469–473.
40. Targownik L.E., Lix L.M., Prior H.J. et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. Can. Med. Assoc. J. 2008;179:319–326.
41. Van Rossum E.F., Roks P.H., de Jong F.H. et al. Characterization of a promoter polymorphism in the glucocorticoid receptor gene and its relationship to three other polymorphisms. Clinical Endocrinology (Oxf). 2004;61:573–581.
42. Ishino Y., Sugano K. Acid-suppressive strategy against gastroesophageal reflux diseases and non-erosive reflux diseases: the alternative of proton- pump inhibitors or H2 receptor antagonists. Nippon Rinsho. 2007;65(5):891–894.
43. Suzuki M., Suzuki H., Hibi T. Proton pump inhibitors and gastritis. J. Clin. Biochem. Nutr. 2008;42(2):71–75.
44. Tsirambidis J.V.E., Conwell D.L., Zuccaro G. Osteopenia in a patient with chronic pancreatitis. The American Journal of Gastroenterology. 2003;98(9):S164.
45. Yang Y., Lewis J., Epstein S. et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fraction. J. Am. Med. Assoc. 2006;296:2947–2953.
46. Cijevschi C. at al. Osteoporosis in liver cirrhosis. Romanian J Gastroenterology. 2005;4:337–41.