

# Зонулін як можливий ранній індикатор метаболических розладів у дітей та підлітків

О.В. Большова,  
Т.М. Маліновська,  
Д.А. Кваченюк,  
І.В. Лукашук

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме.** У багатьох країнах спостерігається тенденція до зростання кількості пацієнтів, зокрема дітей і підлітків, із метаболічними розладами, такими як інсулінорезистентність (ІР), метаболічний синдром, ожиріння, порушення толерантності до глюкози, цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), які призводять до важких наслідків для здоров'я людини. Значна кількість досліджень свідчить про те, що кишкова мікробіота суттєво впливає на розвиток метаболічних порушень (МП), а перспективним біологічним неінвазивним біомаркером підвищеної кишкової проникності вважають зонулін людини – єдиного відомого фізіологічного модулятора, який збільшує проникність кишківника шляхом взаємодії з рецептором клітин ссавців із подальшою активацією внутрішньоклітинної сигналізації, що призводить до руйнування міжклітинних щільних контактів. Цей огляд зосереджений на дослідженнях, які вказують на те, що зонулін є головним регулятором кишкової проникності, пов'язаним із розвитком хронічних метаболічних захворювань у дитячому та підлітковому віці. Зонулін може відігравати роль не лише як маркер порушення кишкової проникності, але й як можливий показник ранніх МП у дітей та підлітків із надмірною масою тіла (МТ)/ожирінням, допомагає виявляти дітей та підлітків із ризиком МП навіть на ранній стадії та впроваджувати цілеспрямовані та своєчасні профілактичні засоби. **Мета.** Провести аналіз літературних даних щодо визначення ролі зонуліну як раннього маркера МП у дітей та підлітків. **Матеріал і методи.** Проведено комплексний огляд літератури, використовуючи відповідні ключові слова в пошукових системах PubMed, Scopus і Google Scholar. За ключовими словами «зонулін», «метаболічні розлади», «інсулінорезистентність»; «ожиріння», «цукровий діабет 2-го типу» «кишкова проникність», «діти та підлітки» для поглибленого аналізу було відібрано 61 літературне джерело. **Висновки.** Літературні дані свідчать, що кишкова мікробіота суттєво впливає на розвиток МП, а важливим фактором, що бере участь у регуляції проникності кишкового бар'єра, є зонулін – ендогенний білок, який модулює міжклітинні щільні контакти в епітелії тонкого кишківника. Підвищення рівня зонуліну може слугувати раннім діагностичним маркером МП у дитячому та підлітковому віці. Згідно з результатами досліджень, підвищені рівні зонуліну асоціюються з надмірною МТ/ожирінням, ІР, ЦД2 та іншими МП як у дорослих, так і в дітей. Подальші дослідження необхідні для поглибленого розуміння патофізіологічної ролі зонуліну, а також для розробки ефективних методів профілактики та лікування МП.

**Ключові слова:** кишкова проникність, зонулін, метаболічні розлади, інсулінорезистентність, ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, діти та підлітки.

Метаболічні розлади становлять актуальну медико-соціальну проблему в багатьох країнах світу через різке зростання їхньої поширеності, зокрема і серед педіатричної популяції, а також через серйозні наслідки для здоров'я людини.

Значна кількість досліджень свідчить про те, що кишкова мікробіота впливає на розвиток ІР, ЦД2, ожиріння тощо. Певні класи метаболітів, що походять від мікробіоти, можуть бути потенційними біомаркерами для ранньої діагностики та прогнозу, а також перспективними мішенями для розробки нових терапевтичних засобів для метаболічних розладів [1, 2].

ІР визначається як знижена чутливість тканин до інсуліну. Попри нормальну або підвищену концентрацію інсуліну, відбувається зниження поглинання глюкози тканинами. В етіології ІР відіграють важливу роль як генетичні, так і зовнішні фактори. Механізми розвитку ІР досі вивчені недостатньо. Серед можливих причин розглядаються генетичні аномалії білків інсулінового сигнального шляху, порушення харчування плода, збільшення вісцерального жиру [3]. Підвищене споживання калорій та низька фізична активність поступово призводять до накопичення жирової тканини.

ІР чітко асоціюється з ожирінням [4]. За результатами епідеміологічних досліджень встановлено, що серед факторів, які впливають на виникнення ІР та прогресування ЦД2, головним вважається ожиріння [5].

Наслідками ІР у дітей є підвищений ризик розвитку ЦД2, МС, атерогенної дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, що призводить до підвищеного серцево-судинного ризику. Також можуть розвинути ранній атеросклероз, неалкогольний стеатогепатит, синдром апное, синдром полікістозних яєчників – залежно від генетичного фону людини, у якої розвивається ІР. ІР може фізіологічно виникати в період статевого дозрівання, але за умов надлишкової МТ/ожиріння вона набуває патологічного характеру, сприяючи розвитку гіперглікемії, ЦД2, артеріальної гіпертензії та синдрому полікістозних яєчників у дівчаток. Підвищений ризик розвитку МС і ЦД2, спостерігається в дітей, народжених із малою вагою для гестаційного віку [6, 7].

У розвинених країнах спостерігається тенденція до зростання кількості пацієнтів з ІР, на сьогодні ІР вважається ключовим сполучним

фактором для таких станів як порушення толерантності до глюкози, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, ожиріння та серцево-судинні захворювання.

Як один з основних чинників МП на сьогодні розглядається підвищена кишкова проникність. Якісні та кількісні зміни в раціоні дітей та підлітків з ожирінням, а саме вживання їжі, багатої на жири та легкозасвоювані вуглеводи, зниження споживання клітковини тощо, суттєво впливають на біоценоз кишківника та призводять до змін у складі кишкової мікробіоти. Збільшення кількості *Firmicutes* та *Actinobacteria* та зменшення кількості *Bacteroidetes* порушує проникність кишківника, що збільшує абсорбцію ліпополісахаридів і продуктів їхнього метаболізму, таких як коротколанцюгові жирні кислоти, у системний кровообіг, зрештою визначаючи запальний статус (ендотоксемію), який призводить до порушення регуляції метаболізму. Ініціація активації Toll-подібних рецепторів (TLR 4 та 2) та рецептора ліпополісахаридів CD14 призводить до порушення інсулінової сигналізації зі зниженням фосфорилування інсулінового рецептора, субстрату інсулінового рецептора (IRS) та протеїнкінази B, а також посиленню інгібіторного фосфорилування серину IRS-1. Порушення пропорції бактеріальних типів впливають на біохімічні процеси в організмі людини, збільшуючи звільнення енергії та її депо в жировій тканині [8].

Регуляція поглинання енергії з кишківника шляхом перетравлення деяких поширених полісахаридів у раціоні, виробництво або активація сигнальних молекул, що беруть участь у метаболізмі хазяїна, модифікація проникності кишківника, вивільнення кишкових гормонів та запалення є одними з механізмів, за допомогою яких кишкова мікробіота може впливати на кардіометаболічний фенотип хазяїна.

Існують кількісні та якісні відмінності в кишковій мікробіоті між худими та огрядними людьми, а також між людьми з цукровим діабетом (ЦД) та людьми без ЦД [9]. Зв'язок між зміненою проникністю кишківника і порушеним метаболізмом глюкози був описаний Vangipurapu J. та співав. (2020), які виявили зв'язок між декількома мікробними метаболітами, пов'язаними з мікробіотою кишківника, що надходять у кровообіг через витоки в

## Огляди

кишковому бар'єрі, із підвищеним ризиком виникнення ЦД2 [10].

Дослідження, проведені під час розробки вакцини проти холерного вібріона групою вчених, призвели до відкриття *Zonula occludens toxin* (ZOT) – ентеротоксину, здатного зворотно відкривати внутрішньоклітинні щільні контакти [11]. Враховуючи складність внутрішньоклітинної сигналізації, активованої ZOT, що призводить до модуляції щільних контактів, було висунуто гіпотезу, що токсин може імітувати ендogenousний білок, здатний регулювати епітеліальні щільні контакти. Поєднання експериментів із камерою Уссінга та антитіл проти ZOT призвело до ідентифікації людського аналога ZOT – білка масою ~47 кДа, який отримав назву зонулін [12, 13].

ZOT виробляється *V. cholerae*, локалізується в зовнішній мембрані бактерій *V. cholerae* з подальшим розщепленням та секрецією карбокси-кінцевого фрагмента в кишковому середовищі хазяїна [14]. Активність ZOT є термолабільною, чутливою до перетравлення протеазами. Зонулін людини, виявлений як аналог токсину ZOT, секретується переважно печінкою, ентероцитами та кількома іншими тканинами, циркулює в крові та зв'язується з рецепторами на ентероцитах *ileum* та *jejunum* [15, 16]. Зв'язування з цими рецепторами призводить до оборотної модуляції міжклітинних щільних контактів і, таким чином, до збільшення парацелюлярної проникності тонкого кишківника [17]. Секреція зонуліну індукується наявністю патогенних мікроорганізмів або глютену. Активація секреції зонуліну може бути захисним механізмом, який «вимиває» мікроорганізми, сприяючи вродженій імунній відповіді господаря проти змін в екосистемі мікробіома (зростання бактерій у тонкому кишківнику та/або дисбактеріоз) [18].

Вважають, що зонулін, ймовірно, відіграє ключову роль у регуляції щільних контактів під час процесів розвитку, фізіологічних та патологічних процесів, включаючи морфогенез тканин, переміщення рідини, макромолекул та лейкоцитів між просвітом кишківника та інтерстицієм, а також у запальних/автоімунних розладах. Цей токсин може імітувати ефект функціонально та імунологічно пов'язаного ендogenousного модулятора кишкових щільних контактів [19]. Підвищена концентрація зонуліну

призводить до дезінтеграції щільних контактів, збільшуючи проникність кишкової стінки та сприяючи транслокації бактеріальних антигенів у системний кровообіг. Це, своєю чергою, може ініціювати системне запалення, яке розглядається як один із ключових механізмів розвитку ІР, ожиріння та МС [17].

Сьогодні аналіз на рівень зонуліну в сироватці крові є надійним та простим у виконанні способом відображення дисфункції кишкового бар'єра, оскільки зонулін визнаний єдиним вимірюваним білком крові, який оборотно регулює проникність кишківника шляхом модуляції міжклітинних щільних контактів [12]. Оцінка рівня зонуліну в сироватці або калі розглядається як перспективний неінвазивний біомаркер порушення цілісності кишкового бар'єра. Згідно з результатами досліджень, підвищені рівні зонуліну асоціюються з надмірною МТ, ожирінням, ІР, ЦД2 та іншими МП як у дорослих, так і в дітей [20-22].

Роль зонуліну була продемонстрована в патофізіології та порушенні кишкового бар'єра при хворобі Крона та ЦД 1-го типу, тоді як при багатьох інших автоімунних (целиакія, розсіяний склероз, запальні захворювання кишківника), метаболічних (ожиріння, ІР, ЦД2, синдром полікістозних яєчників) та деяких інших захворюваннях, було показано лише підвищення концентрації зонуліну, а механізм цього не описано. Дані про зонулін у дитячому віці надзвичайно обмежені. Зв'язок між зонуліном та ІР залишається до кінця нез'ясованим, однак нещодавні дані вказують на потенційну роль зонуліну в розвитку ожиріння та ІР. Zak-Golab A. та співавт. (2013), Ohlsson B. та співавт. (2017) показали позитивну кореляцію підвищеної концентрації зонуліну в крові з індексом маси тіла (ІМТ), рівнем глюкози, дисліпідемією, систолічним артеріальним тиском [23, 24]. Однак, Zak-Golab A. et al. (2013) не спостерігали зв'язку між рівнем зонуліну та ІР, що автори пояснили значно нижчим відсотком осіб з ІР у досліджуваній групі.

Zak-Golab A. et al. (2013) встановили позитивний зв'язок між рівнями зонуліну в крові та рецептором-1 розчинного фактора некрозу пухлини (sTNFR1) – рівень зонуліну в плазмі був вищим у підгрупах із концентрацією sTNFR1 вище 1510 пг/мл (медіанне значення) [23]. Оскільки sTNFR1 є чутливим маркером

низького ступеня запалення в людей з ожирінням [25] це підтверджує, що сироватковий зонулін, кодований геном гаптоглобіну 2, є маркером запалення, як і його попередник, гаптоглобін (Hr) – білок гострофазової відповіді печінки [26]; експресія Hr у гепатоцитах підвищується низкою прозапальних цитокінів, включаючи IL-1, IL-6 та TNF- $\alpha$  [27,28]. Наявність пропорційного зв'язку між рівнями Hr та зонуліну в крові може свідчити про різну та, можливо, органоспецифічну секрецію цих білків. Chiellini S. et al. (2004) встановили, що експресія Hr підвищена в білій жировій тканині в гризунів з ожирінням залежно від шляху TNF- $\alpha$  [29]. Низка досліджень свідчать про те, що рівень Hr у крові пропорційний ІМТ та компонентам МС [29-31]. Встановлена позитивна кореляція між ІМТ та рівнем зонуліну свідчать про те, що зонулін – продукт різного сплайсингу екзонів гена Hr2 [25] та є новим потенційним маркером системного мікрозапалення, пов'язаного з ожирінням, і є більш чутливим, ніж Hr [29, 32, 33]. Вважають, що зонулін при ожирінні є причиною запалення слизової оболонки кишківника. Після IL-1, IL-6 та TNF- $\alpha$  вторинним фактором, що стимулює експресію мРНК Hr в жировій тканині до рівнів, порівняних із рівнями в печінці, є ліпополіпротеїни [28].

Експериментальні дослідження показали тісний зв'язок між проникністю кишківника та ожирінням [34]. Існує гіпотеза, що інтенсивний ріст кишкової мікробіоти (дисбактеріоз кишківника) є наслідком споживання їжі з високим вмістом жирів і низьким вмістом клітковини та є пусковим механізмом для посиленого синтезу зонуліну кишковим епітелієм.

Секреція зонуліну залежить від MyD88 (канонічний адаптер для шляхів запальної сигналізації, що пов'язує родину рецепторів IL-1 (IL-1R) або TLR з кіназами родини IL-1R-асоційованих кіназ через гомотипову білок-білкову взаємодію), призводить до збільшення проникності кишківника внаслідок розщеплення *zonula occludens-1* з комплексу щільного з'єднання [35]. Така підвищена проникність кишківника може сприяти транслокації бактерій, а також сприяти хронічному запаленню кишківника з подальшим системним запаленням. Хронічне системне запалення низького ступеня, яке характеризує ожиріння, є важливим фактором, що сприяє дисфункції

кишкового бар'єра, і, своєю чергою, може підвищувати експресію зонуліну [18, 36-37]. Системне мікрозапалення, пов'язане з кишковою мікробіотою, у людей з ожирінням відображається рівнем зонуліну в крові, потенційного маркера інтерстиціальної проникності. Підвищена проникність кишківника в людей з ожирінням може бути наслідком тривалих неправильних харчових звичок.

У дорослих осіб з ожирінням було зареєстровано вищі рівні зонуліну в сироватці крові порівняно зі здоровими людьми контрольної групи [23, 24]. Moreno-Navarrete J. та співав. (2012) вперше дослідили підвищений рівень зонуліну в крові в дорослих пацієнтів із порушеною толерантністю до глюкози та ІР, пов'язаною з ожирінням; вважають, що зв'язок між чутливістю до інсуліну та рівнем зонуліну в крові може бути опосередкований через пов'язане з ожирінням підвищення рівня IL-6 у крові [20]. D. Zhang et al. (2014) виявили значно вищі рівні зонуліну в сироватці крові в пацієнтів китайської популяції з ЦД2, ніж в осіб із порушеною або нормальною толерантністю до глюкози. Рівні зонуліну були пов'язані з дисліпідемією, запаленням та ІР, що вказує на потенційну роль зонуліну в патофізіології ЦД2 [38].

Лише кілька досліджень вивчали зв'язок між зонуліном та ожирінням у дитячому віці. Потенційна роль зонуліну в етіопатогенезі ожиріння та пов'язаних із ним порушень була досліджена Küme T. et al. (2017). Був виявлений зв'язок між рівнем зонуліну в крові (як маркера кишкової проникності) та ІР і лептином (як маркерами МП, пов'язаних з ожирінням) у 43 дітей (середній вік  $11,1 \pm 3,1$  року). Встановлено, що в дітей з ожирінням спостерігався значно вищий рівень інсуліну, тригліцеридів, загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої та низької щільності, зонуліну та лептину, ніж у здорових дітей, тоді як рівні глюкози не відрізнялися. Однак, не було встановлено статистично значущих відмінностей у рівнях зонуліну в дітей з ожирінням і ІР та без неї, рівні зонуліну негативно корелювали з холестерином ліпопротеїдів високої щільності та позитивно корелювали з рівнем лептину після корекції на вік та ІМТ [39]. Водночас, у педіатричній популяції Ji Hee Kim та співав. (2018) підтвердили позитивний зв'язок між

## Огляди

концентрацією зонуліну та ІМТ, рівнем інсуліну натщесерце та НОМА-IR [40].

Нещодавні дослідження Giorgia Pepe et al. (2024) підтверджують вплив ІР на рівень зонуліну в сироватці крові, встановивши тісний зв'язок між рівнем зонуліну в сироватці крові (як натщесерце, так і на тлі проведення орального глюкозо-толерантного тесту з SDS ІМТ та біохімічними маркерами ІР, чутливістю до інсуліну, функцією  $\beta$ -клітин та кардіометаболічним ризиком у 104 дітей без ЦД (від 5 до 16 років) з ожирінням (ІМТ  $\geq 2,0$  SDS), а також між концентрацією зонуліну та ступенем ожиріння в дитячому віці. Крім того, вперше були встановлені особливості секреції зонуліну в педіатричній когорті - а саме - тенденція до значного збільшення рівня зонуліну під час та через 2 години після приймання глюкози, що підтверджує безпосередню участь зонуліну в розвитку ожиріння та ІР. Показано, що під час гострої гіперглікемії на тлі орального глюкозо-толерантного тесту, відбувається тривале підвищення секреції зонуліну, яке може впливати на функцію кишківника. Тобто, підвищений рівень зонуліну, ймовірно, відображає не лише кишкову проникність, але й реакцію на запалення та ІР [41].

Раніше Saitogullari N. et al. (2021) повідомили про позитивну кореляцію між зонуліном натщесерце та через 2 години в дорослих пацієнтів із переддіабетом порівняно з контрольною групою [42].

Результати досліджень Olivieri F. et al. (2022) підтвердили гіпотезу про підвищену кишкову проникність як можливий фактор ризику порушення регуляції метаболізму глюкози в дітей та підлітків з ожирінням [44]. Автори вперше продемонстрували, що серед дітей та підлітків із надлишковою МТ/ожирінням підвищений рівень зонуліну в сироватці крові пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку ЦД2, незалежно від статі дитини та ступеня ожиріння. Таким чином, зонулін може бути запропонований не тільки як маркер зміненої кишкової проникності в дітей та підлітків із надмірною МТ та ожирінням, але й як можливий індикатор порушення регуляції метаболізму, що допомагає виявляти пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку ЦД2, яким необхідні ранні та цілеспрямовані профілактичні та терапевтичні втручання. До того ж ці результати свідчать про

центральну роль дисбактеріозу та кишкової проникності в ранній дисрегуляції метаболізму глюкози при ожирінні.

Згідно з дослідженнями останніх років, підвищений рівень зонуліну в плазмі крові вагітних жінок пов'язаний із підвищеним ризиком гестаційного діабету та несприятливими перинатальними наслідками [45, 46]. Так, кореляційний аналіз показав, що рівень зонуліну в плазмі у вагітних жінок із гестаційним ЦД та без нього на 24-28 тижні гестації позитивно корелював з ІМТ, креатиніном, рівнем глюкози в плазмі натщесерце, рівнем глюкози на тлі орального глюкозо-толерантного тесту, рівнем глікованого гемоглобіну, НОМА-IR та рівнем аланінамінотрансферази [47].

Порушення цілісності кишкової стінки може відігравати ключову роль у розвитку та прогресуванні не лише самого ожиріння, але й пов'язаних з ожирінням МП, таких як стеатоз печінки та неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) [48, 49]. Останнім часом все більша кількість досліджень демонструє тісний зв'язок між кишковою мікробіотою та печінкою – «вісь кишківник-печінка» [50]. Підвищений рівень зонуліну в сироватці крові також пов'язують зі збільшенням рівня печінкових ферментів та НАЖХП. Показано позитивний зв'язок між сироватковим зонуліном та НАЖХП та негативний зв'язок між зонуліном та індексом чутливості до інсуліну в дітей із підтвердженою НАЖХП.

Рівень зонуліну був значно та позитивно пов'язаний з ІМТ, рівнями аланінамінотрансферази, тригліцеридів, інсуліном натщесерце та ІР у дітей із надмірною МТ/ожирінням віком  $12,8 \pm 1,5$  року, що свідчить про потенційно значущий патофізіологічний механізм, що пов'язує зонулін із печінковим метаболізмом у таких пацієнтів [40].

При обстеженні 59 осіб з ожирінням віком 12-17 років у 71,2% підлітків було встановлено НАЖХП. Розрахунок індексу НАЖХП (pediatric NAFLD fibrosis index PNFI) показав, що у 25,4% осіб з ожирінням спостерігалися фіброзні процеси в печінці [51]. Підлітки з ожирінням мали значно вищий рівень зонуліну порівняно з однолітками з нормальною МТ –  $91,8 \pm 3,1$  проти  $15,9 \pm 5,1$  відповідно ( $p < 0,01$ ). Значна позитивна кореляція спостерігалась між рівнем зонуліну та такими параметрами:

ІМТ, співвідношення окружності талії до зросту, тригліцериди, ХС-ЛПДНЩ, інсулін, оцінка ІР за моделлю гомеостазу, PNF1 ( $p < 0,05$ ). Рівень зонуліну зростає зі збільшенням PNF1 у підлітків з ожирінням, що свідчить про вплив стану кишкового бар'єра на розвиток та прогресування патології печінки, пов'язаної з ожирінням, зокрема НАЖХП, у підлітків з ожирінням [52].

Суттєвих змін у складі кишкової мікробіоти можна досягнути шляхом якісних та кількісних змін у раціоні дітей та підлітків. Деякі дослідження показали, що правильне харчування та здорова дієта, такі як низьке загальне споживання калорій, високе споживання поліненасичених жирних кислот омега-3, клітковини, вітамінів, мінералів, пробіотиків мають значний вплив на покращення кишкової проникності, сприяють зниженню ризику ІР, що характеризується нижчою концентрацією зонуліну [53, 54]. Препробіотики, а також дієта, багата на поліфеноли, сприяють зниженню рівня зонуліну в сироватці крові, та позитивно впливають на кишкову мікробіоту і на біохімічні та клінічні маркери, пов'язані з ІР [55, 56]. Спостерігали зниження рівня зонуліну в пацієнтів із ЦД2 на тлі приймання метформіну [57, 58].

Як допоміжний терапевтичний засіб для посилення функції кишкового бар'єра наразі в клінічних випробуваннях вивчається Ларазотид (Larazotide). Ларазотид – антагоніст зонуліну, одноланцюговий пептид із восьми амінокислот, який діє як регулятор щільних контактів для відновлення функції кишкового бар'єра. Істотна роль зонуліну в багатьох хронічних та гострих запальних захворюваннях була продемонстрована як *in vivo*, так і *in vitro*, що вказує на можливу ефективність лікування ларазотидом [59-61].

Таким чином, кишкова проникність відіграє певну роль у патогенезі та загостренні багатьох хронічних захворювань, зокрема низки метаболічних патологічних станів та їх наслідків. Системне мікрозапалення, пов'язане з кишковою мікробіотою, у людей із метаболічними захворюваннями відображається рівнем зонуліну в крові, потенційного маркера інтерстиціальної проникності. Більшість досліджень проводилися в дорослих, кількість досліджень у цьому напрямку в дітей та підлітків – вкрай обмежена.

Основні механізми, що пов'язують кишкову проникність та ІР, ожиріння, ЦД2, НАЖХП ще

не повністю з'ясовані, однак, дані досліджень підтверджують тісний зв'язок між концентрацією зонуліну та патологічними метаболічними станами в дитячій популяції. Зонулін може відігравати роль не лише як маркер порушення кишкової проникності, але й як можливий показник ранніх МП у дітей та підлітків із надмірною МТ/ожирінням. Корекція дієтичних звичок сприяють значному зниженню кишкової проникності та, відповідно, рівню зонуліну. Зонулін, як можливий індикатор порушення регуляції метаболізму, допомагає виявляти дітей та підлітків із ризиком МП навіть на ранній стадії та впроваджувати цілеспрямовані та сучасні профілактичні засоби.

## Висновки

1. Кишкова мікробіота суттєво впливає на розвиток метаболічних порушень, а важливим фактором, що бере участь у регуляції проникності кишкового бар'єра, є зонулін – ендогенний білок, який модулює міжклітинні щільні контакти в епітелії тонкого кишківника.

2. Підвищення рівня зонуліну може слугувати раннім діагностичним маркером метаболічних порушень у дитячому та підлітковому віці.

3. Згідно з результатами досліджень, підвищені рівні зонуліну асоціюються з надмірною масою тіла/ожирінням, інсулінорезистентністю, цукровим діабетом 2-го типу та іншими метаболічними порушеннями як у дорослих, так і в дітей.

4. Подальші дослідження необхідні для поглибленого розуміння патофізіологічної ролі зонуліну, а також для розробки ефективних методів профілактики та лікування метаболічних порушень.

## Список використаної літератури

- Zhu T, Goodarzi MO. Metabolites linking the gut microbiome with risk for type 2 diabetes. *Curr Nutr Rep.* 2020 Jun;9(2):83-93. doi: 10.1007/s13668-020-00307-3.
- Agus A, Clément K, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut.* 2021 Jun;70(6):1174-82. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323071.
- Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109 Suppl 2:S135-48. doi: 10.1055/s-2001-18576. PMID: 11460565.
- Bjerregaard LG, Jensen BW, Ångquist L, Osler M, Sørensen TIA, Baker JL. Change in overweight from childhood to early adulthood and risk of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2018 Apr 5;378(14):1302-12. doi: 10.1056/NEJMoa1713231.
- World Health Organization. Regional Office for Europe.

## Огляди

- WHO European Regional Obesity Report 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. [cited 2025 May 08]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353747/9789289057738-eng.pdf>
6. Arends NJ, Boonstra VH, Duivenvoorden HJ, Hofman PL, Cutfield WS, Hokken-Koelega AC. Reduced insulin sensitivity and the presence of cardiovascular risk factors in short prepubertal children born small for gestational age (SGA). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Jan;62(1):44-50. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02171.x.
  7. Stapor N, Beń-Skowronek I. Insulin resistance in children *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2015;20(3):107-15. Polish. doi: 10.18544/PEDM-20.03.0010.
  8. Caricilli AM, Saad MJ. The role of gut microbiota on insulin resistance. *Nutrients*. 2013 Mar 12;5(3):829-51. doi: 10.3390/nu5030829.
  9. Diamant M, Blaak EE, de Vos WM. Do nutrient-gut-microbiota interactions play a role in human obesity, insulin resistance and type 2 diabetes? *Obes Rev*. 2011 Apr;12(4):272-81. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00797.x.
  10. Vangipurapu J, Fernandes Silva L, Kuulasmaa T, Smith U, Laakso M. Microbiota-related metabolites and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2020 Jun;43(6):1319-25. doi: 10.2337/dc19-2533.
  11. Fasano A, Baudry B, Pumphlin DW, Wasserman SS, Tall BD, Ketley JM, et al. *Vibrio cholerae* produces a second enterotoxin, which affects intestinal tight junctions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Jun 15;88(12):5242-6. doi: 10.1073/pnas.88.12.5242.
  12. Fasano A. Regulation of intercellular tight junctions by zonula occludens toxin and its eukaryotic analogue zonulin. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;915:214-22. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05244.x.
  13. Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*. 2016 Oct 21;4(4):e1251384. doi: 10.1080/21688370.2016.1251384.
  14. Di Pierro M, Lu R, Uzzau S, Wang W, Margaretten K, Pazzani C, et al. Zonula occludens toxin structure-function analysis. Identification of the fragment biologically active on tight junctions and of the zonulin receptor binding domain. *J Biol Chem*. 2001 Jun 1;276(22):19160-5. doi: 10.1074/jbc.M009674200.
  15. Vanuytsel T, Vermeire S, Cleynen I. The role of Haptoglobin and its related protein, Zonulin, in inflammatory bowel disease. *Tissue Barriers*. 2013 Dec 1;1(5):e27321. doi: 10.4161/tisb.27321.
  16. Soto EF, Alegría M, Sepúlveda F, García K, Higuera G, Castillo D, et al. Prophages carrying Zot toxins on different *Vibrio* genomes: A comprehensive assessment using multilayer networks. *Environ Microbiol*. 2024 May;26(5):e16654. doi: 10.1111/1462-2920.16654.
  17. Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Oct;10(10):1096-100. doi: 10.1016/j.cgh.2012.08.012.
  18. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Res*. 2020 Jan 31;9:F1000 Faculty Rev-69. doi: 10.12688/f1000research.20510.1.
  19. Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *J Cell Sci*. 2000 Dec;113 Pt 24:4435-40. doi: 10.1242/jcs.113.24.4435.
  20. Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ortega F, Ricart W, Fernández-Real JM. Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. *PLoS One*. 2012;7(5):e37160. doi: 10.1371/journal.pone.0037160.
  21. Stenman LK, Lehtinen MJ, Meland N, Christensen JE, Yeung N, Saarinen MT, et al. Probiotic with or without fiber controls body fat mass, associated with serum zonulin, in overweight and obese adults-randomized controlled trial. *EBioMedicine*. 2016 Nov;13:190-200. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.10.036.
  22. Cortez APB, Fisberg M, de Moraes MB. Intestinal permeability and small intestine bacterial overgrowth in excess weight adolescents. *Pediatr Obes*. 2021 May;16(5):e12741. doi: 10.1111/ijpo.12741.
  23. Zak-Goląb A, Kocelak P, Aptekorz M, Zientara M, Juszczak L, Martirosian G, et al. Gut microbiota, microinflammation, metabolic profile, and zonulin concentration in obese and normal weight subjects. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:674106. doi: 10.1155/2013/674106.
  24. Ohlsson B, Orho-Melander M, Nilsson PM. Higher levels of serum zonulin may rather be associated with increased risk of obesity and hyperlipidemia, than with gastrointestinal symptoms or disease manifestations. *Int J Mol Sci*. 2017 Mar 8;18(3):582. doi: 10.3390/ijms18030582.
  25. Diez-Ruiz A, Tilz GP, Zangerle R, Baier-Bitterlich G, Wachter H, Fuchs D. Soluble receptors for tumour necrosis factor in clinical laboratory diagnosis. *Eur J Haematol*. 1995 Jan;54(1):1-8. doi: 10.1111/j.1600-0609.1995.tb01618.x.
  26. Tripathi A, Lammers KM, Goldblum S, Shea-Donohue T, Netzel-Arnett S, Buzza MS, et al. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Sep 29;106(39):16799-804. doi: 10.1073/pnas.0906773106.
  27. Baumann H, Morella KK, Wong GH. TNF-alpha, IL-1 beta, and hepatocyte growth factor cooperate in stimulating specific acute phase plasma protein genes in rat hepatoma cells. *J Immunol*. 1993 Oct 15;151(8):4248-57.
  28. Friedrichs WE, Navarizo-Ashbaugh AL, Bowman BH, Yang F. Expression and inflammatory regulation of haptoglobin gene in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995 Apr 6;209(1):250-6. doi: 10.1006/bbrc.1995.1496.
  29. Chiellini C, Santini F, Marsili A, Berti P, Bertacca A, Pelosini C, et al. Serum haptoglobin: a novel marker of adiposity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):2678-83. doi: 10.1210/jc.2003-031965.
  30. Vallianou NG, Evangelopoulos AA, Panagiotakos DB, Georgiou AT, Zacharias GA, Vogiatzakis ED, et al. Associations of acute-phase reactants with metabolic syndrome in middle-aged overweight or obese people. *Med Sci Monit*. 2010 Feb;16(2):CR56-60.
  31. Hämäläinen P, Saltevo J, Kautiainen H, Mäntyselkä P, Vanhala M. Erythropoietin, ferritin, haptoglobin, hemoglobin and transferrin receptor in metabolic syndrome: a case control study. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Sep 27;11:116. doi: 10.1186/1475-2840-11-116.
  32. Fain JN, Bahouth SW, Madan AK. Haptoglobin release by human adipose tissue in primary culture. *J Lipid Res*. 2004 Mar;45(3):536-42. doi: 10.1194/jlr.M300406-JLR200.
  33. Quaye IK. Haptoglobin, inflammation and disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008 Aug;102(8):735-42. doi: 10.1016/j.trstmh.2008.04.010.
  34. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*. 2009 Aug;58(8):1091-103. doi: 10.1136/gut.2008.165886.
  35. El Asmar R, Panigrahi P, Bamford P, Berti I, Not T, Coppa GV, et al. Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure. *Gastroenterology*. 2002 Nov;123(5):1607-15. doi: 10.1053/gast.2002.36578.
  36. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008 Jun;57(6):1470-81. doi: 10.2337/db07-1403.
  37. Murphy EA, Velazquez KT, Herbert KM. Influence of high-fat diet on gut microbiota: a driving force for chronic disease risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015 Sep;18(5):515-20. doi: 10.1097/MCO.0000000000000209.
  38. Zhang D, Zhang L, Zheng Y, Yue F, Russell RD, Zeng Y. Circulating zonulin levels in newly diagnosed Chinese type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Nov;106(2):312-8. doi: 10.1016/j.diabres.2014.08.017.
  39. Küme T, Acar S, Tuhan H, Çatlı G, Anık A, Gürsoy Çalan Ö, et al. The relationship between serum zonulin level and clinical and laboratory parameters of childhood obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017 Mar 1;9(1):31-8. doi: 10.4274/jcrpe.3682.
  40. Kim JH, Heo JS, Baek KS, Kim SY, Kim JH, Baek KH, et al. Zonulin level, a marker of intestinal permeability, is increased in association with liver enzymes in young adolescents. *Clin Chim Acta*. 2018 Jun;481:218-24. doi: 10.1016/j.cca.2018.03.005.
  41. Pepe G, Corica D, Currò M, Aversa T, Alibrandi A, Ientile R, et al. Fasting and meal-related zonulin serum levels in a large cohort of obese children and adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Feb 8;15:1329363. doi: 10.3389/fendo.2024.1329363.

42. Saitogullari N, Sayili U, Altunoglu E, Uzun H. Evaluation of serum zonulin level in prediabetic patients. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2021 Feb;82(1):1-7. doi: 10.1016/j.ando.2020.11.004.
43. Olivieri F, Maguolo A, Corradi M, Zusi C, Huber V, Fornari E, et al. Serum zonulin as an index of glucose dysregulation in children and adolescents with overweight and obesity. *Pediatr Obes*. 2022 Oct;17(10):e12946. doi: 10.1111/ijpo.12946.
44. Caprio S. The oral disposition index: a valuable estimate of  $\beta$ -cell function in obese youth. *J Pediatr*. 2012 Jul;161(1):3-4. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.02.013.
45. Tonyali NV, Arslan B, Sucu ST, Sarsmaz K, İbanoğlu MC, Örgül G, et al. Does second trimester maternal serum zonulin level predict gestational diabetes mellitus? *J Clin Med*. 2024 Jan 11;13(2):394. doi: 10.3390/jcm13020394.
46. Oral S, Celik S, Akpak YK, Golbasi H, Bayraktar B, Unver G, et al. Prediction of gestational diabetes mellitus and perinatal outcomes by plasma zonulin levels. *Arch Gynecol Obstet*. 2024 Jan;309(1):119-26. doi: 10.1007/s00404-022-06751-6.
47. Demir E, Ozkan H, Seckin KD, Sahtiyanci B, Demir B, Tabak O, et al. Plasma zonulin levels as a non-invasive biomarker of intestinal permeability in women with gestational diabetes mellitus. *Biomolecules*. 2019 Jan 11;9(1):24. doi: 10.3390/biom9010024.
48. Miele L, Marrone G, Lauritano C, Cefalo C, Gasbarrini A, Day C, et al. Gut-liver axis and microbiota in NAFLD: insight pathophysiology for novel therapeutic target. *Curr Pharm Des*. 2013;19(29):5314-24.
49. Pacifico L, Bonci E, Marandola L, Romaggioli S, Bascetta S, Chiesa C. Increased circulating zonulin in children with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 7;20(45):17107-14. doi: 10.3748/wjg.v20.i45.17107.
50. Zhang X, Ji X, Wang Q, Li JZ. New insight into inter-organ crosstalk contributing to the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Protein Cell*. 2018 Feb;9(2):164-77. doi: 10.1007/s13238-017-0436-0.
51. Nobili V, Alisi A, Vania A, Tiribelli C, Pietrobattista A, Bedogni G. The pediatric NAFLD fibrosis index: a predictor of liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med*. 2009 May 1;7:21. doi: 10.1186/1741-7015-7-21.
52. Parkhomenko LK, Strashok LA, Khomenko MA. Role of zonulin in the development of liver fibrosis in obese children. *Wiad Lek*. 2021;74(1):77-82.
53. Sabatino A, Regolisti G, Cosola C, Gesualdo L, Fiaccadori E. Intestinal microbiota in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Curr Diab Rep*. 2017 Mar;17(3):16. doi: 10.1007/s11892-017-0841-z.
54. Ekawidyani KR, Abdullah M. Diet, nutrition and intestinal permeability: A mini review. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2023;32(1):8-12. doi: 10.6133/apjcn.202303\_32(1).0002.
55. Russo F, Linsalata M, Clemente C, Chiloiro M, Orlando A, Marconi E, et al. Inulin-enriched pasta improves intestinal permeability and modifies the circulating levels of zonulin and glucagon-like peptide 2 in healthy young volunteers. *Nutr Res*. 2012 Dec;32(12):940-6. doi: 10.1016/j.nutres.2012.09.010.
56. Drabińska N, Krupa-Kozak U, Jarocka-Cyrta E. Intestinal permeability in children with celiac disease after the administration of oligofructose-enriched inulin into a gluten-free diet-results of a randomized, placebo-controlled, pilot trial. *Nutrients*. 2020 Jun 10;12(6):1736. doi: 10.3390/nu12061736.
57. Karim A, Waheed A, Ahmad F, Qaisar R. Metformin effects on plasma zonulin levels correlate with enhanced physical performance in osteoarthritis patients with diabetes. *Inflammopharmacology*. 2024 Oct;32(5):3195-203. doi: 10.1007/s10787-024-01558-0.
58. Li L, Chen Y, Tang Z, You Y, Guo Y, Liao Y. Effect of metformin on gut microbiota imbalance in patients with T2DM, and the value of probiotic supplementation. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2024 Jul 1;52(4):84-90. doi: 10.15586/aei.v52i4.1101.
59. Troisi J, Venutolo G, Terracciano C, Carri MD, Di Micco S, Landolfi A, et al. The therapeutic use of the zonulin inhibitor at-1001 (larazotide) for a variety of acute and chronic inflammatory diseases. *Curr Med Chem*. 2021;28(28):5788-5807. doi: 10.2174/0929867328666210104110053.
60. Slifer ZM, Krishnan BR, Madan J, Blikslager AT. Larazotide acetate: a pharmacological peptide approach to tight junction regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021 Jun 1;320(6):G983-G989. doi: 10.1152/ajpgi.00386.2020.
61. Yonker LM, Swank Z, Gilboa T, Senussi Y, Kenyon V, Papadakis L, et al. Zonulin antagonist, larazotide (at1001), as an adjuvant treatment for multisystem inflammatory syndrome in children: a case series. *Crit Care Explor*. 2022 Feb 18;10(2):e0641. doi: 10.1097/CCE.0000000000000641.

## Список скорочень

- ІМТ** – індекс маси тіла  
**ІР** – інсулінорезистентність  
**МП** – метаболічні порушення  
**МТ** – маса тіла  
**НАЖХП** – неалкогольна жирова хвороба печінки  
**ЦД** – цукровий діабет  
**ЦД2** – цукровий діабет 2-го типу  
**НОМА-IR** – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance  
**Hp** – гаптоглобін  
**ZOT** – Zonula occludens toxin

## Zonulin as a possible early indicator of metabolic disorders in children and adolescents

**O.V. Bolshova, T.M. Malinowska, D.A. Kvachenyuk, I.V. Lukashuk**

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

**Abstract.** In many countries, there is a tendency towards an increase in the number of patients, particularly children and adolescents, with metabolic disorders, such as insulin resistance, metabolic syndrome, obesity, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes (T2D), which lead to serious consequences for human health. A significant number of studies indicate that the intestinal microbiota significantly affects the development of metabolic disorders (MD), and a promising biological non-invasive biomarker of increased intestinal permeability is considered to be human zonulin – the only known physiological modulator which increases intestinal permeability by interacting with a mammalian cell receptor and subsequent activation of intracellular signaling, leading to the destruction of intercellular tight junctions. This review focuses on studies indicating that zonulin is a key regulator of intestinal permeability associated with the development of chronic metabolic diseases in childhood and adolescence. Zonulin may play a role not only as a marker of intestinal permeability disorders, but also as a possible indicator of early MD in children and adolescents with overweight/obesity, helping to identify children and adolescents at risk of MD even at an early stage and implement targeted and timely preventive measures. **The aim.** To analyze the literature data to determine the role of zonulin as an early marker of MD in children and adolescents. **Material and methods.** A comprehensive literature review was conducted using relevant keywords in PubMed, Scopus, and Google Scholar search engines. According to the keywords «zonu-

## Огляди

lin», «metabolic disorders», «insulin resistance»; «obesity», «type 2 diabetes», «intestinal permeability», «children and adolescents» 61 literature sources were selected for in-depth analysis. **Conclusions.** Literature data indicate that the intestinal microbiota significantly affects the development of MD, and an important factor involved in the regulation of intestinal barrier permeability is zonulin – an endogenous protein that modulates intercellular tight junctions in the epithelium of the small intestine. Increased zonulin levels can serve as an early diagnostic marker of metabolic disorders in childhood and adolescence. According to the results of studies, increased zonulin levels are associated with overweight/obesity, insulin resistance, T2D and other MD in both adults and children. Further research is needed for a deeper understanding of the pathophysiological role of zonulin, as well as for the development of effective methods for the prevention and treatment of MD.

**Keywords:** intestinal permeability, zonulin, metabolic disorders, insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, children and adolescents.

**Для цитування:** Большова ОВ, Маліновська ТМ, Кваченюк ДА, Лукашук ІВ. Зонулін як можливий ранній індикатор метаболічних розладів у дітей та підлітків. Ендокринологія. 2025;30(3):252-260. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.252.

**Адреса для листування:** Большова Олена Василівна; [evbolshova@gmail.com](mailto:evbolshova@gmail.com); ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Большова Олена Василівна, д-рка мед. наук, проф., завідувачка відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0003-1999-6031; Маліновська Тетяна Миколаївна, канд. мед. наук, провідна наукова співробітниця відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-6534-8433; Кваченюк Дмитро Андрійович, канд. мед. наук, лікар-ендокринолог відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-4670-2716; Лукашук Ірина Вікторівна, канд. мед. наук, наукова співробітниця відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0001-5850-7988.

**Особистий внесок:** Большова О.В. – задум та розробка дослідження, написання статті та остаточне затвердження версії для

подання; Маліновська Т.М., Кваченюк Д.А., Лукашук І.В. – усі автори зробили свій внесок у збір літератури, написання статті та остаточне затвердження версії для подання.

**Фінансування:** стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

**Декларація з етики:** автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

**Стаття:** надійшла до редакції 20.07.2025 р.; перероблена 18.08.2025 р.; прийнята до друку 05.09.2025 р.; надрукована 30.09.2025 р.

**For citation:** Bolshova OV, Malinovska TM, Kvachenyuk DA, Lukashuk IV. Zonulin as a possible early indicator of metabolic disorders in children and adolescents. Endokrynologia. 2025;30(3):252-260. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.252.

**Correspondence address:** Bolshova Olena Vasylivna; [evbolshova@gmail.com](mailto:evbolshova@gmail.com); State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Bolshova Olena Vasylivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0003-1999-6031; Malinovska Tetyana Mykolayivna, Ph. D., Leading Researcher of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-6534-8433; Kvachenyuk Dmytro Andriyovych, Ph. D., Endocrinologist of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-4670-2716; Lukashuk Iryna Viktorivna, Ph. D., Researcher of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0001-5850-7988.

**Personal contribution:** Bolshova O.V. – conceived and designed the study, drafting of the article and final approval of the version to be submitted; Malinovska T.M., Kvachenyuk D.A., Lukashuk I.V. – all authors contributed to the collection of references, drafting of the article and final approval of the version to be submitted.

**Funding:** the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

**Declaration of ethics:** the authors declare no conflict of interest or financial obligations.

**Article:** received July 20, 2025; revised August 18, 2025; accepted September 05, 2025; published September 30, 2025.