

Кореляційні зв'язки між рівнем зонуліну, лептину та антропометричними показниками у пацієнтів з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу

О. К. Дідик, В. В. Чернявський

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Мета дослідження: аналіз кореляційних зв'язків між рівнем зонуліну, лептину та антропометричними показниками у пацієнтів з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки (МАЖХП) у поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 42 пацієнти з МАЖХП та ЦД 2-го типу, яких було обстежено та розділено на групи. До першої групи увійшли 22 пацієнти з МАЖХП та ЦД 2-го типу без синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР), до другої групи – 20 пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу та СНБР. До групи контролю було включено 15 практично здорових осіб.

При фізикальному обстеженні пацієнта вимірювали антропометричні показники, що включали зріст, масу тіла, індекс маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле, визначали окружність талії (ОТ) та окружність стегон (ОС) та співвідношення ОТ/ОС. Вміст зонуліну в сироватці крові визначали методом ELISA з використанням тест-систем IDK Zonulin ELISA, KR5601 (Immunodiagnostic AG, Німеччина). Для кількісного визначення лептину в сироватці крові застосовували метод ELISA.

Результати. При дослідженні вмісту зонуліну у сироватці крові було виявлено достовірне його підвищення у пацієнтів першої та другої груп – $67,79 \pm 2,12$ нг/мл та $80,36 \pm 3,44$ нг/мл відповідно. У пацієнтів контрольної групи вміст зонуліну становив $12,34 \pm 1,41$ нг/мл ($p < 0,001$). При кількісному дослідженні рівня лептину у сироватці крові було виявлено достовірне його зростання у пацієнтів першої та другої груп – $25,09 \pm 0,35$ нг/мл та $28,21 \pm 1,03$ нг/мл відповідно. У пацієнтів контрольної групи рівень лептину становив $4,69 \pm 0,37$ нг/мл ($p < 0,001$).

Достовірної відмінності за антропометричними показниками між пацієнтами першої та другої груп виявлено не було ($p > 0,05$). При порівнянні статистичних показників антропометрії пацієнтів першої та другої груп з групою контролю встановлено достовірні відмінності за показниками маси тіла, ІМТ, ОТ, співвідношення талії до стегон (СТС), ОС ($p < 0,001$), що свідчить про надлишок маси тіла та ожиріння у пацієнтів першої і другої груп.

Висновки. Результати дослідження свідчать, що у пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу без СНБР та СНБР виявлено підвищення кишкової проникності та гіперлептинемію і встановлено пряму кореляцію середньої сили між рівнем зонуліну та масою тіла, ІМТ, слабкий кореляційний зв'язок між рівнем зонуліну і ОТ, ОС, СТС та кореляцію середньої сили між рівнями зонуліну та лептину.

Ключові слова: антропометричні показники, зонулін, лептин, метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки, синдром надмірного бактеріального росту, цукровий діабет 2-го типу.

The correlations between level of zonulin, leptin and anthropometric indicators in patients with metabolic-associated fatty liver disease in combination with type 2 diabetes mellitus

О. К. Didyk, V. V. Chernyavskiy

The objective: to analyze the correlations between the level of zonulin, leptin and anthropometric parameters in patients with metabolically associated fatty liver disease (MAFLD) in combination with type 2 diabetes mellitus (DM).

Materials and methods. 42 patients with MAFLD and type 2 diabetes took part in the study, and were examined and divided into groups. The first group included 22 patients with MAFLD and type 2 DM without bacterial overgrowth syndrome (BOS), the second group included 20 patients with MAFLD in combination with 2D DM and BOS. 15 practically healthy persons were included in the control group.

During the physical examination of the patient, anthropometric indicators were measured, including height, body weight, body mass index (BMI) according to the Quetelet formula, waist circumference (WC) and hip circumference (HC) and the WC/HC ratio. The content of serum zonulin was determined by ELISA using test systems IDK Zonulin ELISA, KR5601 (Immunodiagnostic AG, Germany). An ELISA method was used to quantify serum leptin.

Results. It was found that zonulin concentration in blood serum was significantly increased in patients of the first and second groups – 67.79 ± 2.12 ng/ml and 80.36 ± 3.44 ng/ml, respectively. In patients of the control group the zonulin amount was 12.34 ± 1.41 ng/ml ($p < 0.001$). Quantitative research of the leptin level in blood serum revealed a significant increase in patients of the first and second groups – 25.09 ± 0.35 ng/ml and 28.21 ± 1.03 ng/ml, respectively. In patients of the control group the level of leptin was 4.69 ± 0.37 ng/ml ($p < 0.001$).

There was no significant difference in anthropometric parameters between the patients of the first and second groups ($p>0.05$). When comparing statistical indicators of anthropometry of patients of the first and second groups with the control group, significant differences were found in body weight, BMI, WC, HC, CTC ($p<0.001$), which indicates excess body weight and obesity in patients of the first and second groups.

Conclusions. The results of the study present that in patients with MAFLD in combination with type 2 DM without BOS and BOS, increased intestinal permeability and hyperleptinemia were found, and a direct correlation of medium strength was established between the level of zonulin and body weight, BMI, a weak correlation between the level of zonulin and WC, HC, CTC was determined and mean strength correlation between zonulin and leptin levels was found.

Keywords: anthropometric parameters, zonulin, leptin, metabolic-associated fatty liver disease, bacterial overgrowth syndrome, type 2 diabetes.

Сьогодні все частіше в клінічній практиці зустрічається поєднання метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки (МАЖХП) та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, що ускладнює перебіг цих захворювань.

МАЖХП є однією з найпоширеніших хронічних захворювань печінки в усьому світі, що включає широкий спектр її патологічних змін від стеатозу, неалкогольного стеатогепатиту, фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми [1].

Лептинорезистентність спричинює гіперінсулінемію та інсулінорезистентність, що посідає вагоме місце в механізмі розвитку ожиріння, МАЖХП та ЦД 2-го типу [2].

Важливу роль в патогенетичних аспектах розвитку та прогресування МАЖХП відіграє синдром надмірного бактеріального росту (СНБР), за якого внаслідок дисбіозу кишечника та підвищення проникності кишкового бар'єра відбуваються порушення кишкового бактеріального гомеостазу та зміни вмісту і розподілу бактерій в кишечнику та їх метаболічних функцій, що призводить до бактеріальної транслокації та ендотоксемії і є тригером для підвищеного синтезу зонуліну – білка, що є одним із регуляторів кишкової проникності [3–10].

Мета дослідження: вивчити кореляційні зв'язки між рівнем зонуліну, лептину та антропометричними показниками у пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження було схвалено комісією з питань біотичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця № 150 від 18.10.2021 р. та виконано на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини № 1 з 2021 до 2023 рр. Згода хворих на участь у дослідженні була підписана відповідним документом.

У дослідженні взяли участь 42 пацієнти з МАЖХП та ЦД 2-го типу, яких було обстежено та розподілено на дві групи. До першої групи входили 22 пацієнти з МАЖХП та ЦД 2-го типу без синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР). До другої групи – 20 пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу та СНБР.

До групи контролю включено 15 практично здорових осіб. Загальна характеристика досліджуваних груп пацієнтів наведена у табл. 1.

Критеріями включення у дослідження були пацієнти з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу, діагноз яких встановлювали за допомогою визначеного ступеня стеатозу (КЗУ $\geq 2,20$ дБ/см) та критеріїв діагностики порушень показників вуглеводного обміну.

Критеріями виключення з дослідження були вірусні гепатити, медикаментозно-індуковане ураження

печінки, аутоімунні гепатити, алкогольна жирова хвороба печінки, ЦД 1-го типу, онкологічні захворювання, вагітність, відмова від участі в дослідженні.

При фізикальному обстеженні пацієнта вимірювали антропометричні показники, що включали зріст, масу тіла, індекс маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле, визначали окружність талії (ОТ), окружність стегон (ОС) та співвідношення ОТ/ОС.

Для діагностики МАЖХП пацієнтам проводили УЗ-стеатометрію апаратом Ultrasign soneus P7 з конвексним датчиком 1–6 МГц для визначення ступеня стеатозу печінки за шкалою коефіцієнта затухання ультразвуку, запропонованою М. Sasso та співавторами [11].

Діагноз ЦД 2-го типу встановлювали згідно з рекомендаціями Американської діабетологічної асоціації 2023 року [12].

Вміст зонуліну у сироватці крові визначали методом ELISA з використанням тест-систем IDK Zonulin ELISA, KR5601 (Immunodiagnostic AG, Німеччина). Для кількісного визначення лептину в сироватці крові застосовували метод ELISA. H_2 -дихальний тест з лактулозою виконували апаратом Advanced Hydrogen Breath Testing (Micro H2 Meter).

Пакет програм Microsoft Office 2016, MedStat версія 5.2. та EZR версія 3.4.1. (R Foundation Statistical Computing) використовували для статистичного оброблення отриманих результатів. Під час проведення перевірки розподілу отриманих даних на нормальність використовували критерій Шапіро–Уїлка. За нормального розподілу кількісні змінні описували середнім арифметичним значенням зі стандартним відхиленням ($Mean \pm SD$), при відмінному від нормального – медіаною з першим та третім квартилями (Median (Q_1-Q_3)).

Для перевірки відмінностей між трьома групами при нормальному розподілі даних використовували метод множинних порівнянь ANOVA, при відмінному від нормального – критерій Крускала–Уолліса.

Таблиця 1

Загальна характеристика досліджуваних груп пацієнтів

Показник	Перша група	Друга група	Контрольна група	p
Кількість пацієнтів	22	20	15	
Середній вік (роки)	52,14 \pm 3,28	53,29 \pm 2,47	51,44 \pm 1,21	0,154
Стать:				
- жінки, %	55	70	53	
- чоловіки, %	45	30	47	

Порівняльна характеристика досліджуваних груп за антропометричними даними

Показник, одиниці вимірювання	Перша група, n=22	Друга група, n=20	Контрольна група, n=15
Маса тіла, кг	95,44±3,52**	94,65±3,41*	70,1±2,29
ІМТ, кг/м ²	30,1 (29,65–34,8)**	32,71 (28,79–35,6) *	22,1 (22,46–24,8)
ОТ, см	114 (104–124,3)**	111 (100–122,3) *	73 (72–94)
ОС, см	121,3 (117,4–134)**	120,7 (112,5–132) *	94 (92–110)
СТС	0,93 (0,92–0,98)**	0,91 (0,91–0,96) *	0,78 (0,77–0,85)

Примітки: * – p<0,001 щодо групи контролю; # – p>0,05 – першої групи щодо другої групи.

Для кореляційного аналізу між змінними розраховували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (r). Відмінності між групами вважались вірогідно значущими при досягненні значення p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час дослідження вмісту зонуліну у сироватці крові було виявлено достовірне його підвищення у пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу без СНБР (67,79±2,12 нг/мл) та з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу та СНБР (80,36±3,44 нг/мл) порівняно з контрольною групою (12,34±1,41 нг/мл); p<0,001. Аналіз порівнянні рівня зонуліну у пацієнтів першої та другої груп засвідчив достовірне його підвищення в 1,2 раза у пацієнтів другої групи проти пацієнтів першої групи (p<0,001).

При кількісному дослідженні рівня лептину в сироватці крові було виявлено достовірне його підвищення у пацієнтів першої групи (25,09±0,35 нг/мл) та у пацієнтів другої групи (28,21±1,03 нг/мл) порівняно з контрольною групою (4,69±0,37 нг/мл); p<0,001. При порівнянні рівня лептину у пацієнтів першої та другої груп спостерігалось достовірне його підвищення в 1,1 раза у пацієнтів другої групи проти пацієнтів першої групи (p<0,001).

При порівнянні статистичних показників антропометрії (табл. 2) пацієнтів першої та другої груп з групою контролю встановлено достовірні відмінності показників маси тіла, ІМТ, ОТ, співвідношення талії до стегон (СТС), ОС (p<0,001), що свідчить про надлишок маси тіла та ожиріння у пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу без СНБР та СНБР. Достовірної відмінності за антропометричними показниками між пацієнтами першої та другої груп виявлено не було (p>0,05).

При проведенні кореляційного аналізу між рівнем зонуліну в сироватці крові, антропометричними показниками та рівнем лептину (табл. 3, 4) у пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу без СНБР та СНБР було встановлено пряму кореляцію середньої сили з масою тіла, ІМТ, слабкий кореляційний зв'язок з ОТ, ОС, СТС та кореляцію середньої сили з рівнем лептину (p<0,05).

Останнім часом у науковій літературі все більше тверджень про тісний патогенетичний взаємозв'язок МАЖХП з ожирінням, ЦД 2-го типу, дисліпідемією,

Таблиця 3

Кореляційні зв'язки між рівнем зонуліну, антропометричними показниками та рівнем лептину у пацієнтів першої групи (p<0,05)

Показник	Зонулін
Маса тіла, кг	r = 0,323
ІМТ, кг/м ²	r = 0,341
ОТ, см	r = 0,246
ОС, см	r = 0,251
СТС	r = 0,267
Лептин у сироватці крові, нг/мл	r = 0,436

Таблиця 4

Кореляційні зв'язки між рівнем зонуліну, антропометричними показниками та рівнем лептину у пацієнтів другої групи (p<0,05)

Показник	Зонулін у сироватці крові
Маса тіла, кг	r = 0,331
ІМТ, кг/м ²	r = 0,366
ОТ, см	r = 0,257
ОС, см	r = 0,263
СТС	r = 0,269
Лептин у сироватці крові, нг/мл	r = 0,442

серцево-судинними захворюваннями, що дозволяє розглядати МАЖХП як печінкову маніфестацію метаболічного синдрому [13–19].

У 1998 р. С. Р. Day та співавтори [20] представили гіпотезу «двох ударів» для опису патогенезу МАЖХП, згідно з якою інсулінорезистентність сприяє виникненню стеатозу (перший удар), який підвищує чутливість печінки до оксидативного стресу (другий удар), що призводить до запалення, фіброзу та некрозу. Додаткова теорія, така, як гіпотеза «множинних ударів», припускає, що інші фактори, включаючи адипокіни та мітохондріальну дисфункцію, також можуть сприяти МАЖХП.

Лептин – це гормон, який секретується в адипоцитах, сприяє гомеостатичній регуляції енергетичного балансу завдяки широкому спектру функцій та приводить до акумуляції тригліцеридів у печінці [21]. Підвищене β-окиснення жирних кислот у результаті по-

силеного ліполізу жирової тканини підвищує синтез активних форм кисню та активує оксидативний стрес. Накопичення ліпідів у печінці та внутрішньоклітинний стрес активують транскрипцію та вивільнення прозапальних цитокінів, таких, як інтерлейкін (IL)-6, фактор некрозу пухлини-альфа (TNF- α) та інших, які запускають процес хронічного субклінічного запалення, що призводить до запально-деструктивних змін у печінці з подальшим прогресуванням до фіброзу [22].

Експериментальні та клінічні дослідження свідчать, що зонулін – білок, який регулює проникність кишкового бар'єра, підвищує проникність кишечника та відіграє важливу роль у патогенезі МАЖХП, ЦД 2-го типу та ожиріння. У дослідженні D. Zhang та співавторів [23] було виявлено, що підвищення кишкової проникності, яке визначали за допомогою концентрації зонуліну в сироватці крові, призводить до збільшення жирової тканини через ендоканабіноїдний шлях та сприяє розвитку дисліпидемії. Дослідження J. M. Moreno-Navarrete та співавторів [24] та T. Küme

та співавторів [25] встановили підвищення рівня зонуліну в сироватці крові та кореляційні зв'язки з антропометричними показниками. Крім того, дослідження T. Küme та співавторів зафіксувало позитивну кореляцію між концентрацією зонуліну та рівнем лептину в сироватці крові у пацієнтів з ожирінням.

ВИСНОВКИ

Результати дослідження продемонстрували, що у пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу та СНБР та пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу без СНБР збільшення концентрації зонуліну та лептину у сироватці крові свідчить про підвищення кишкової проникності та гіперлептинемію. Було встановлено пряму кореляцію середньої сили між рівнем зонуліну та масою тіла, ІМТ, слабкий кореляційний зв'язок між рівнем зонуліну та ОТ, ОС, СТС та кореляцію середньої сили між рівнями зонуліну та лептину.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Відомості про авторів

Дидик Ольга Костянтинівна – аспірант, кафедра внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (073) 403-38-32. *E-mail:* olgadidyk06@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4536-3377

Чернявський Володимир Володимирович – д-р мед. наук, проф., кафедра внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* vvch1979@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5831-8810

Information about authors

Didyk Olha K. – MD, PhD-Student, Department of Internal Medicine № 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (073) 403-38-32. *E-mail:* olgadidyk06@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4536-3377

Chernyavskiy Volodymyr V. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Medicine №1, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* vvch1979@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5831-8810

ПОСИЛАННЯ

- Moore MP, Cunningham RP, Dashek RJ, Mucinski JM, Rector RS. A Fad too Far? Dietary Strategies for the Prevention and Treatment of NAFLD. Obesity (Silver Spring). 2020 Oct;28(10):1843-1852. doi: 10.1002/oby.22964. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32893456; PMCID: PMC7511422.
- Hatting M., Tavares C.D.J., Sharabi K., Rines A.K., Puigserver P. Insulin regulation of gluconeogenesis. Ann N Y Acad Sci. 2018 Jan;1411(1):21-35. doi: 10.1111/nyas.13435. Epub 2017 Sep 3. PMID: 28868790; PMCID: PMC5927596.
- Barbara G, Barbaro MR, Fuschi D, Palombo M, Falangone F, Cremon C, Marasco G, Stanghellini V. Inflammatory and Microbiota-Related Regulation of the Intestinal Epithelial Barrier. Front Nutr. 2021 Sep 13;8:718356. doi: 10.3389/fnut.2021.718356. Erratum in: Front Nutr. 2021 Nov 01;8:790387. PMID: 34589512; PMCID: PMC8475765.
- Suk KT, Kim DJ. Gut microbiota: novel therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2019 Mar;13(3):193-204. doi: 10.1080/17474124.2019.1569513. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30791767.
- Safari Z, Gérard P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Cell Mol Life Sci. 2019 Apr;76(8):1541-1558. doi: 10.1007/s00018-019-03011-w. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30683985.
- Cui Y, Wang Q, Chang R, Zhou X, Xu C. Intestinal Barrier Function-Non-alcoholic Fatty Liver Disease Interactions and Possible Role of Gut Microbiota. J Agric Food Chem. 2019 Mar 13;67(10):2754-2762. doi: 10.1021/acs.jafc.9b00080. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30798598.
- 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. PMID: 32051759; PMCID: PMC6996528.
- Gian Paolo Caviglia, Chiara Rosso, Davide G. Ribaldone et al. Physiopathology of intestinal barrier and the role of zonulin. Minerva Biotechnologica 2019; 31(3) doi:10.23736/S1120-4826.19.02554-0.
- Tilig H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. Hepatology. 2010 Nov;52(5):1836-46. doi: 10.1002/hep.24001. PMID: 21038418.
- Wood Heickman LK, DeBoer MD, Fasano A. Zonulin as a potential putative biomarker of risk for shared type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity. Diabetes Metab Res Rev. 2020 Jul;36(5):e3309. doi: 10.1002/dmrr.3309. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32162764; PMCID: PMC7340576.
- Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, Sandrin L, Miette V. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. Ultrasound Med Biol. 2010 Nov;36(11):1825-35. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.005. Epub 2010 Sep 27. PMID: 20870345.
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahald P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA, on behalf of the American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S19-S40. doi: 10.2337/dc23-S002. Erratum in: Diabetes Care. 2023 Feb 01; PMID: 36507649; PMCID: PMC9810477.
- 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. PMID: 28282855; PMCID: PMC5372598.
- Leung C, Rivera L, Furness JB, Angus PW. The role of the gut microbiota in NAFLD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016 Jul;13(7):412-25. doi: 10.1038/nrgastro.2016.85. Epub 2016 Jun 8. PMID: 27273168.

15. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, Mascianà R, Forgione A, Gabrieli ML, Perotti G, Vecchio FM, Rapaccini G, Gasbarrini G, Day CP, Grieco A. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009 Jun;49(6):1877-87. doi: 10.1002/hep.22848. PMID: 19291785.
16. Brenner DA, Paik YH, Schnabl B. Role of Gut Microbiota in Liver Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2015 Nov-Dec;49 Suppl 1(0 1):S25-7. doi: 10.1097/MCG.0000000000000391. PMID: 26447960; PMCID: PMC4602394.
17. 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. PMID: 28123927; PMCID: PMC5214347.
18. Vatner D.F., Majumdar S.K., Kumashiro N. et al. Insulin-independent regulation of hepatic triglyceride synthesis by fatty acids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Jan 27;112(4):1143-8. doi: 10.1073/pnas.1423952112. Epub 2015 Jan 6. PMID: 25564660; PMCID: PMC4313795.
19. Santoleri D, Titchenell P.M. Resolving the Paradox of Hepatic Insulin Resistance. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019;7(2):447-456. doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.10.016. Epub 2018 Nov 3. PMID: 30739869; PMCID: PMC6369222.
20. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? *Gastroenterology*. 1998 Apr;114(4):842-5. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70599-2. PMID: 9547102.
21. Jung U.J., Choi M.S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2014 Apr 11;15(4):6184-223. doi: 10.3390/ijms15046184. PMID: 24733068; PMCID: PMC4013623.
22. Day CP. From fat to inflammation. *Gastroenterology*. 2006 Jan;130(1):207-10. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.017. PMID: 16401483.
23. 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. Epub 2014 Sep 6. PMID: 25238913.
24. 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. Epub 2012 May 18. PMID: 22629362; PMCID: PMC3356365.
25. Kúme T, Acar S, Tuhan H, Çatlı G, Anık A, Gürsoy Çalan Ö, Böber E, Abacı A. The Relationship between Serum Zonulin Level and Clinical and Laboratory Parameters of Childhood Obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017 Mar 1;9(1):31-38. doi: 10.4274/jcrpe.3682. Epub 2016 Dec 23. Erratum in: *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020 Sep 2;12(3):331-331. PMID: 28008865; PMCID: PMC5363162.

Стаття надійшла до редакції 15.06.2023. – Дата першого рішення 23.06.2023. – Стаття подана до друку 25.07.2023

ВИМОГИ ДО ПОДАВАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Редакція приймає на розгляд статті за умови, що:

- це перша публікація
 - стаття не передавалася для публікації в інші редакції
 - оформлення виконано відповідно до **ВИМОГ ЩОДО ОФОРМЛЕННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ** нашого видання.
- Під час подання статті до журналу автори повинні підтвердити її відповідність усім встановленим вимогам, зазначеним нижче. У разі виявлення невідповідності поданої роботи до пунктів цих вимог редакція повертатиме авторам матеріали на доопрацювання.

Стаття подається до редакції українською та англійською мовами як файл у форматі Microsoft Word .docx, доданий до електронного листа. Стаття англійською мовою публікується без перекладу на українську мову. Рукопис має бути набраний у Microsoft Word, формат листа А4, шрифт Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал 1,5.

Стаття повинна супроводжуватися листом-задоволенням у довільній формі з підписами автора/авторів.

Стаття складається з наступних елементів: титул, основний текст, резюме українською, англійською мовами з ключовими словами, список літератури, відомості про автора/авторів.

Титул

- УДК (Універсальна десятична класифікація)
- ПІБ автора
- Назва статті

- заголовки наукових статей повинні бути інформативними, передавати основний зміст статті (не більше 150 символів),
- у назвах статей можна використовувати тільки загальноприйняті скорочення,
- у перекладі назв статей англійською мовою не повинно бути транслітерації, крім неперекладних назв власних імен, приладів та інших об'єктів, що мають власні назви; також не використовуються неперекладний сленг.
- Місце роботи автора/авторів.

Основний текст

- Основний текст статті та матеріали до нього за структурою та змістом мають відповідати певному виду наукової публікації (оригінальна стаття, оглядова стаття, опис клінічних випадків, матеріали наукових медичних форумів).
- У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятих в науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Абревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані при першому згадуванні.
- Ілюстрації (таблиці, рисунки) повинні розташовуватися після першого згадування у тексті.
- У тексті слід вказувати бібліографічні посилання у вигляді цифри у квадратних дужках, що відповідає номеру у списку цитованої літератури.

Додатки до основного тексту

До статті повинні бути додані всі використовувані в роботі таблиці, ілюстрації, список літератури.

Ілюстрації мають бути подані у формі фотографії, слайду, рентгенограми, електронного файлу та підготовлені на високому якісному рівні.

- Ілюстрації мають відповідати основному змісту статті.
- Ілюстрація повинна бути максимально вільна від написів, які слід перенести у підпис до неї.
- Підписи до ілюстрацій подаються на окремому аркуші у кінці статті.
- Кожна ілюстрація повинна мати загальну назву.
- Оригінальні ілюстрації слід передавати в окремому конверті із зазначенням назви статті та ПІБ автора.
- У статті слід зазначити місце, де, на думку автора, бажано було б помістити ілюстрацію.
- Ілюстрація, подана в електронному вигляді, повинна мати роздільну здатність не менше 300 dpi (масштаб 1:1).

Таблиці повинні мати заголовки у порядковий номер. На всі таблиці повинні бути посилання в основному тексті. Їх слід пронумерувати послідовно у тому порядку, в якому вони зустрічаються в основному тексті.

- Розміщувати таблиці слід в основному тексті статті одразу після абзацу, де вони згадуються.
- Посилання на таблицю робиться за допомогою арабських цифр.
- Таблиці не повинні дублювати зміст тексту.
- Автори повинні переконаватися, що дані у таблицях відповідають тим, які зазначені у відповідних місцях у тексті.
- Підсумкові суми необхідно складати коректно, а відсотки – правильно розраховувати.
- Назви стовпців і рядків повинні відповідати їхньому змісту, текст подається без скорочень.
- Примітки до таблиці розміщуються під таблицею.

Резюме

До статті додаються резюме українською та англійською мовами. Резюме на всіх мовах обов'язково містять назву статті (малими літерами, починаючи з великої), автора/авторів (ініціали та прізвище), назви організації (повні, без абревіатур), місто, країна, ключові слова. Обсяг резюме має становити не менше ніж 1800 знаків.

Текст резюме є самостійним і повноцінним джерелом інформації з коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації, що висвітлює зміст статті. Посилання на джерела літератури, рисунки і таблиці у резюме недопустимі.

- Резюме для оригінальних статей повинні бути структурованими з наступними підзаголовками: мета дослідження, матеріали та методи, результати, заключення та ключові слова.
- Структурування резюме оглядових статей не вимагається.
- Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, заключення, ключові слова.

Список літератури

- Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. **Якщо джерело не має назви англійською мовою – воно наводиться транслітерацією.**
- Оформлення списку літератури здійснюється відповідно до стилю **Vancouver** (Ванкуверський) **англійською мовою.**
- Посилання в тексті наводяться у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела у списку літератури в порядку згадування у статті.
- У список літератури – включаються тільки рецензовані джерела (статті з наукових журналів і монографії), що використовуються в тексті статті. Якщо необхідно посилатися на статтю у засобі масової інформації, на текст з онлайн-ного ресурсу, слід помістити інформацію про джерело у посиланні.
- Посилання на прийняті до публікації, але ще не опубліковані статті, повинні бути позначені словами «у друку»; автори повинні отримати письмовий дозвіл для посилання на такі документи і підтвердження того, що вони прийняті до друку. Інформація з неопублікованих джерел повинна бути відзначена словами «неопубліковані дані / документи», автори також повинні отримати письмове підтвердження на використання таких матеріалів.

Рекомендовано навести не менше: 25 літературних джерел в дослідницьких роботах, 40–50 – в теоретичних роботах/оглядах літератури. Автори несуть відповідальність за точність посилань.

Відомості про авторів

Відомості про авторів наводяться у кінці рукопису і містять інформацію про авторів українською та англійською мовами:

- Прізвища, імена, по-батькові (повністю).
- Науковий ступінь, вчене звання, посада в установі/установах (якщо автор працює у декількох організаціях, зазначаються дані за всіма організаціями).
- Робоча адреса з поштовим індексом, службовий номер телефону (за бажанням – особистий).
- Адреса електронної пошти всіх авторів.
- Ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>).

Скорочення не допускаються.

На останній сторінці статті повинні бути підписи авторів та зазначено внесок кожного автора у підготовку рукопису.

Стаття, схвалена редакційною колегією, може бути опублікована у термін до трьох місяців, включаючи період рецензування.

Контакти: Електронна адреса alexandra@professional-event.com

Адреса для листування: 03039, м. Київ, а/с № 4, Видавничий Дім «Професіонал-Івент».

www.family-medicine.com.ua. Тел.: (044) 257-27-27