

УДК 616.34-008.6:612.39:613.2

DOI: 10.31651/2076-5835-2018-1-2026-1-55-69

Галина Володимирівна Лук'янцева

Національний університет фізичного виховання і спорту України

lukjantseva@gmail.comORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8054-0108>**Вікторія Анатоліївна Пастухова**

Національний університет фізичного виховання і спорту України

Pastuhova_V@ukr.netORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4091-913X>**Анна Олександрівна Аншелес**

Національний університет фізичного виховання і спорту України

anna.ansheles@gmail.comORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-6266-4404>**Світлана Павлівна Краснова**

Національний університет фізичного виховання і спорту України

S.Krasnova@ukr.netORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8592-5624>**Юлія Костянтинівна Хмельницька**

Національний університет фізичного виховання і спорту України

juliyakhmel@gmail.comORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0231-1879>**Андрій Миколайович Скоробогатов**

Приватний заклад вищої освіти «Академія Добробут»

san_7373@ukr.netORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-4368-0451>**Володимир Володимирович Сосновський**

Національний університет фізичного виховання і спорту України

vsosnovskij099@gmail.comORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0838-8893>

ГЛЮТЕН-АСОЦІЙОВАНІ ПОРУШЕННЯ: МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНА ІНТЕГРАЦІЯ СУЧАСНИХ УЯВЛЕНЬ

Вступ. Глютен-асоційовані розлади набувають зростаючого наукового та клінічного значення у зв'язку з підвищенням їх поширеності та широким застосуванням безглютенових дієт поза межами чітко визначених медичних показань. До цієї групи належать целиакія, алергія на пшеницю та нецелиакійна чутливість до глютену, які, незважаючи на спільний дієтичний тригер, суттєво відрізняються за етіологією, патогенезом, імунними механізмами та клінічними проявами.

Мета. Узагальнити сучасні міждисциплінарні уявлення про біохімічні, імунологічні та клінічні аспекти глютен-асоційованих розладів, а також окреслити ключові проблеми їх діагностики та нутритивного менеджменту.

Основна частина. У даному нарративному огляді розглянуто основні структурно-функціональні характеристики глютену як комплексу проламінів і глютелінів, його резистентність до протеолітичного гідролізу, а також роль імуногенних пептидів у запуску патологічних реакцій. Детально проаналізовано патогенез целиакії як Т-клітинно-опосередкованого аутоімунного захворювання з вираженою асоціацією з HLA, а також механізми IgE-опосередкованої алергії на пшеницю та сучасну концепцію нецелиакійної чутливості до глютену відповідно до критеріїв Салерно. Особливу увагу приділено труднощам диференційної діагностики, метаболічним наслідкам глютен-асоційованих розладів і потенційним ризикам, пов'язаним із необґрунтованим дотриманням безглютенових дієт.

Висновки. *Глютен-асоційовані розлади є гетерогенною групою станів із різними імунопатогенетичними механізмами, що потребують стандартизованого діагностичного підходу та індивідуалізованих нутритивних стратегій. Подальші дослідження мають бути спрямовані на ідентифікацію специфічних біомаркерів та уточнення довгострокових метаболічних наслідків глютен-обмежувальних дієт.*

Ключові слова: *глютен, целиакія, алергія на пшеницю, нецелиакійна чутливість до глютену, безглютенова дієта, травлення.*

Постановка проблеми. Проблематика глютен-асоційованих порушень набула значної актуальності у зв'язку зі зростанням їх поширеності та популяризацією безглютенових дієт поза межами медичних показань. З урахуванням даних про поширеність окремих форм глютен-асоційованих порушень у загальній популяції (целиакія ~1 %, нецелиакійна чутливість до глютену – до 6 %) [1, 2, 3], у низці робіт висловлюється припущення щодо потенційно подібного або дещо вищого рівня поширеності цих станів серед фізично активних осіб. Водночас такі оцінки мають переважно непрямий характер і не підтверджені великими епідеміологічними дослідженнями. Невчасна діагностика або відсутність адекватної корекції цих станів асоціюються з мальабсорбцією мікроелементів, хронічним енергетичним дефіцитом і зниженням фізичної працездатності. Водночас зростає поширеність безглютенових дієт серед осіб без підтверджених глютен-асоційованих розладів, що формує нові нутріціологічні ризики. Безпідставне виключення глютенвмісних продуктів може призводити до вторинних нутрієнтних дефіцитів, зокрема заліза, кальцію, вітамінів групи В і харчових волокон, до неадекватного енергозабезпечення та негативних змін фізичного й психоемоційного стану [4, 5, 6].

Попри зростання кількості досліджень, наукові уявлення щодо впливу глютен-асоційованих порушень залишаються фрагментарними. Більшість публікацій базується на загальнопопуляційних вибірках або зосереджена на целиакії, тоді як алергія на пшеницю та нецелиакійна чутливість до глютену вивчені значно меншою мірою. Наявні роботи сучасних науковців переважно акцентують увагу на поширеності самоініційованих безглютенових дієт, залишаючи поза фокусом метаболічні та функціональні наслідки тривалого обмеження глютену, а також питання оптимізації нутрієнтного балансу [1, 2, 4, 7, 8]. У вітчизняній науковій літературі ця проблема також висвітлена фрагментарно: переважають роботи, присвячені загальним аспектам глютену білків і харчових алергій, тоді як нецелиакійна чутливість до глютену та нутріціологічна підтримка залишаються практично невивченими, що обґрунтовує необхідність подальших комплексних досліджень.

Мета – узагальнити сучасні міждисциплінарні уявлення щодо біохімічних, імунологічних і клінічних аспектів глютен-асоційованих порушень, а також окреслити актуальні проблеми діагностики та нутріціологічної корекції.

Методи дослідження. У межах підготовки даного нарративного огляду було здійснено цілеспрямований пошук і відбір наукових джерел, присвячених глютен-асоційованим порушенням, їх патогенезу, клінічним проявам та нутріціологічним аспектам менеджменту. Пошук літератури проводився у провідних міжнародних наукометричних базах даних, зокрема PubMed, Scopus, Web of Science, а також у відкритих електронних ресурсах (Google Scholar). Часовий період охоплення джерел становив переважно останні 10–15 років (2010–2025 рр.), із включенням класичних фундаментальних праць, що мають визначальне значення для формування сучасних уявлень про проблему.

Пошук здійснювали із застосуванням комбінацій ключових слів англійською та українською мовами: “gluten-related disorders”, “celiac disease”, “non-celiac gluten sensitivity”, “wheat allergy”, “gluten metabolism”, “HLA-DQ2/DQ8”, “gluten-free diet”, «глютен-асоційовані порушення», «целиакія», «нецелиакійна чутливість до глютену», «алергія на пшеницю». До аналізу включали публікації англійською та українською мовами, що містили результати клінічних, експериментальних і оглядових досліджень, а також метааналізи та міжнародні консенсусні документи. Критеріями відбору були

наукова релевантність, методологічна якість і відповідність тематиці огляду. Загалом було проаналізовано понад 250 джерел, із яких до фінального списку включено 77 найбільш релевантних публікацій, що відображають сучасний стан проблеми. Слід зазначити, що, з огляду на нарративний характер огляду, дослідження не передбачало застосування формалізованих процедур систематичного відбору (PRISMA), однак було здійснено з дотриманням принципів репрезентативності та наукової обґрунтованості джерельної бази.

Основна частина. Біохімічні та патофізіологічні аспекти засвоєння глютену.

Целіакія є одним із найдавніше описаних захворювань травної системи, пов'язаних із непереносимістю білків злакових культур, насамперед глютену. Її виникнення пов'язують з переходом людства до землеробства в неоліті, коли пшениця стала базовим компонентом раціону. Перші описи глютенної ентеропатії належать Аретею з Каппадокії (II ст. н.е.), який охарактеризував *Morbus coeliacus* як хронічне захворювання з діареєю, метеоризмом і виснаженням [9]. Упродовж тривалого часу целіакію розглядали як неспецифічне порушення функції травного тракту. Лише наприкінці XIX ст. S. Gee систематизував її клінічні прояви у дітей та наголосив на значенні дієтотерапії.

Вирішальний внесок у встановлення ролі пшениці як етіологічного чинника зробив W. Dicke у середині XX ст., спостерігаючи покращення стану хворих у період дефіциту хлібопродуктів. Подальші дослідження дозволили описати характерні морфологічні зміни слизової оболонки тонкої кишки та запровадити біопсію як метод діагностики. Розвиток серологічних тестів і виявлення специфічних аутоантитіл наприкінці XX ст. суттєво розширили уявлення про поширеність целіакії, включно з її латентними та субклінічними формами [9]. Етіологію целіакії традиційно пов'язують з імунологічною непереносимістю глютену, однак наразі описано кілька форм глютен-асоційованих порушень, що не відповідають критеріям класичної целіакії.

Глютен є складним білковим комплексом, який формується в ендоспермі зернівки пшениці і споріднених злакових культур (жита, ячменю, тритикале) і з хімічного погляду являє собою суміш запасних білків — гліадинів і глютенінів. Після гідратації борошна ці білки формують еластичну матрицю, що визначає реологічні властивості тіста та його здатність утримувати газ [10, 11]. Білки глютену належать переважно до проламінового типу та характеризуються високим вмістом проліну й глутамінової кислоти (до 40 – 45 % амінокислотного складу) [10, 11, 12]. Відповідно до класифікації T.V. Osborne, пшеничні білки поділяють на альбуміни, глобуліни, проламіни та глютеліни, при цьому саме проламіни (гліадини) і глютеліни (глютеніни) формують глютен [12, 13].

Гліадини – це мономерні білки з молекулярною масою 28–55 кДа, що забезпечують в'язкість і розтяжність глютенного комплексу; їх поділяють на α -, β -, γ - та ω -фракції. Пролін-глутамінові ділянки гліадинів формують β -структури, зумовлюючи низьку розчинність білків і виступаючи основними антигенними детермінантами при целіакії; ключовим імуногенним фрагментом вважається 33-мерний пептид $\alpha 2$ -гліадину [14, 15].

Глютеніни представлені високомолекулярними полімерними білками (>100 кДа), що складаються з високо- та низькомолекулярних субодиниць (HMW-GS і LMW-GS), з'єднаних дисульфідними містками. Саме вони визначають еластичність і механічну міцність тіста завдяки формуванню тривимірної білкової сітки [10, 14 – 18].

Таким чином, глютен є гетерогенною системою гліадинів і глютенінів, співвідношення яких визначає технологічні властивості зернових продуктів. Водночас проламінові компоненти глютену демонструють високу резистентність до протеолітичного гідролізу в шлунково-кишковому тракті, що зумовлено високим вмістом проліну та глутаміну, дефіцитом незамінних амінокислот і здатністю до деамідування за участі тканинної трансглутамінази - центрального механізму патогенезу целіакії [10, 16, 17, 18, 19]. Ці молекулярні особливості визначають роль глютену не лише як харчового компонента, а й як тригера імунопатологічних реакцій у генетично схильних осіб.

Перетравлення глютенів в організмі людини є багаторівневим процесом, що включає послідовні стадії гідролізу за участі ферментів пептидного обміну [20, 21]. На відміну від більшості рослинних білків, гліадини та глютеніни характеризуються високим вмістом проліну й глютаміну, що зумовлює їх низьку чутливість до протеолітичної дії та значний патофізіологічний потенціал [22, 23]. Первинний гідроліз у шлунку здійснюється пепсином, який розщеплює пептидні зв'язки між ароматичними амінокислотами, однак пролін- і глютамін-збагачені ділянки гліадинів залишаються резистентними [21, 24]. Подальше перетравлення відбувається в дванадцятипалій кишці за участі панкреатичних протеаз - трипсину, хімотрипсину, еластази та карбоксипептидаз [20, 11, 19, 25]. Високий вміст пролінових залишків, а також стабільні β -спіральні й β -складчасті домени, укріплені водневими та дисульфідними зв'язками, обмежують доступ ферментів до пептидних зв'язків, що призводить до часткового гідролізу білка. Унаслідок цього в просвіті тонкої кишки накопичуються імуногенні пептиди довжиною 15-50 амінокислот, серед яких найбільш вивченим є 33-мерний фрагмент $\alpha 2$ -гліадину [22, 23, 26]. Остаточні етапи гідролізу здійснюються ферментами щіточкової облямівки ентероцитів, однак їх активність щодо пролін-вмісних пептидів є обмеженою [10, 24]. Частина глютенів зберігає імуногенність, долає кишковий бар'єр і розпізнається антиген-презентувальними клітинами з експресією HLA-DQ2/DQ8, ініціюючи аутоімунний каскад [24, 25, 26, 27].

Резистентність цих пептидів до деградації зумовлена низькою каталітичною ефективністю серинових і металопротеаз щодо зв'язків за участі проліну, який створює конформаційні обмеження в поліпептидному ланцюгу [10, 27, 28]. Додатково імуногенність підсилюється деамідуванням глютамінових залишків під дією тканинної трансглютамінази, що підвищує афінність пептидів до HLA-DQ2/DQ8 і є ключовим механізмом патогенезу целиакії [27, 28]. Таким чином, поєднання резистентності до ферментативного гідролізу, стабільних β -структур і специфічних імуногенних мотивів визначає роль глютену як тригера запальних і аутоімунних реакцій у генетично схильних осіб. Водночас у здорових індивідуумів більшість глютенів елімінується без наслідків, що підкреслює роль інтактного кишкового бар'єру та механізмів імунної толерантності.

Глютен-асоційовані порушення: класифікація, патогенез, клінічні особливості.

Глютен-асоційовані порушення охоплюють широкий спектр патологій, пов'язаних із несприйняттям білкових компонентів злакових культур, насамперед пшениці. Різні форми глютен-індукованих розладів виявляють у приблизно 10 % населення. Целиакія, як найбільш досліджена та клінічно значуща форма цих порушень, реєструється у близько 1 % популяції.

До групи глютен-асоційованих порушень відносять три основні нозології: целиакію, алергію на пшеницю і нецелиакійну глютену чутливість. За останні два десятиліття у більшості країн світу відзначено значне зростання захворюваності на ці стани. Така динаміка обумовлюється низькою чинників, серед яких: трансформація харчової поведінки та характеру раціону, технологічні зміни у виробництві пшеничного борошна, вплив факторів навколишнього середовища, а також зростання рівня клінічної настороженості, доступність серологічного скринінгу та вдосконалення діагностичних критеріїв.

Целиакія (глютенчутлива ентеропатія, глютеніна недостатність, аутоімунна глютеніна ентеропатія) – це хронічне аутоімунне захворювання тонкої кишки, що розвивається у відповідь на надходження з харчовими продуктами глютену (переважно його проламінової фракції) у генетично схильних осіб. Патогенез пов'язаний з порушенням толерантності до глютенвмісних білків, що призводить до активації як вродженого, так і набутого імунітету з подальшим розвитком хронічного запалення слизової оболонки тонкої кишки та атрофією її ворсинок [29, 30]. Клінічно целиакія може проявлятися персистуючими діареями, здуттям живота, втратою маси тіла, а також позакишковими симптомами. Целиакія як імунозалежна ентеропатія визначається генетичною схильністю: понад 90 % хворих є носіями алелей HLA-DQ2 або HLA-DQ8, що кодують молекули головного комплексу

гістосумісності класу II. Роль епігенетичних і інших чинників також визнається важливою для реалізації імунної відповіді [31, 32].

Середня глобальна поширеність серопозитивності до целиакії становить близько 1,4 %, тоді як гістологічно підтверджений діагноз - приблизно 0,7 % [33]. Показники істотно варіюють між регіонами залежно від генетичних, соціально-економічних і діагностичних чинників. Найвищу серопозитивність відзначено в Азії (1,8 %) та Південній Америці (1,3 %), проте частота морфологічного підтвердження тут нижча (0,6 % і 0,4 %). [33]. Такий розрив між серологічними та гістологічними показниками може бути зумовлений низкою чинників, включаючи недиагностовані випадки, особливості чутливості та специфічності серологічних тестів, наявність серонегативних форм целиакії, а також різний рівень доступності ендоскопічної діагностики. У Європі та Австралії при серопозитивності 1,3 – 1,4 % гістологічно підтверджена целиакія сягає 0,8 %, імовірно завдяки кращій діагностиці. У Північній Америці ці показники становлять 1,4 % і 0,5 %, тоді як в Африці вони нижчі за середньосвітові. Отже, серопозитивність не завжди корелює з гістопідтвердженням і потребує інтерпретації з урахуванням епіконтексту та якості діагностики [33].

У структурі випадків целиакії все частіше домінують атипові клінічні форми, зокрема субклінічні варіанти, при яких відсутні класичні симптоми мальабсорбції, а клінічна картина визначається позакишковими проявами [34, 35]. У таких пацієнтів відсутні класичні симптоми мальабсорбції (діарея, стеаторея, втрата маси тіла), а переважають позакишкові прояви: залізодефіцитна анемія, афтозний стоматит, герпетиформний дерматит, остеопенія або остеопороз, затримка росту та статевого дозрівання, безпліддя, ендокринопатії (зокрема цукровий діабет 1 типу) [35, 36, 37]. У зв'язку з цим, за відсутності типової клінічної картини та об'єктивних кишкових симптомів обстеження з приводу целиакії часто не проводиться. Отже, ключовим фактором покращення діагностики залишається підвищення обізнаності лікарів щодо різноманітності проявів захворювання, розширення скринінгових програм та проведення багатоцентрових епідеміологічних досліджень.

Провідну роль у реалізації генетичної схильності до целиакії відіграє система головного комплексу гістосумісності людини – HLA (Human Leukocyte Antigen) [31, 38], гени якої забезпечують розпізнавання та презентацію антигенів. Суперлокус HLA локалізований на короткому плечі хромосоми 6 (6p21) і охоплює близько 3,6 млн пар основ, включаючи шість генів трансплантаційної сумісності та понад 130 генів, залучених до регуляції імунної відповіді [31, 39, 40]. Ключове значення у патогенезі целиакії мають гени HLA-DQA1 та HLA-DQB1, що кодуєть молекули HLA-DQ2 і HLA-DQ8: приблизно 90% хворих мають HLA-DQ2, 5-8% – HLA-DQ8, ~2-3% серонегативної целиакії без цих гаплотипів [31, 32, 41]. Водночас наявність цих алелів не має самостійної діагностичної цінності, оскільки DQ2 виявляється у 25-30 % загальної популяції, тоді як клінічно маніфестна целиакія розвивається лише у 2-3 % носіїв [32, 41, 42]. Це свідчить про суттєву роль епігенетичних і середовищних чинників у реалізації захворювання. Молекули HLA-DQ2/DQ8, експресовані на антиген-презентувальних клітинах, мають спорідненість до деамідованих глютенівих пептидів та презентують їх CD4⁺ Т-клітинам lamina propria.

Ключову роль у реалізації патологічного каскаду при целиакії відіграє тканинна трансглутаминаза 2 типу (tTG2) – фермент, що каталізує деамідування глютенівих пептидів шляхом перетворення залишків глютаміну на глютамати [43, 44]. Унаслідок цієї модифікації зростає афінність пептидів до молекул HLA-DQ2/DQ8 та їхня імуногенність. Сформовані імунодомінантні комплекси активують CD4⁺ Т-лімфоцити lamina propria слизової оболонки тонкої кишки, що супроводжується секрецією прозапальних цитокінів (IFN- γ , TNF- α), індукцією аутоантитіл до tTG2 та апоптозом ентероцитів [40, 41].

Наявність HLA-генотипів DQ2 або DQ8 є необхідною, але недостатньою умовою розвитку целиакії: у загальній популяції ці гаплотипи виявляються у 30–40 % осіб, тоді як клінічна маніфестація захворювання спостерігається лише у 1-2 % носіїв. Це свідчить про вирішальну роль додаткових тригерів (інфекційних агентів, змін кишкової мікробіоти,

особливостей харчування в ранньому віці, хронічного стресу, нутритивних дефіцитів тощо) [31, 41, 42]. У цьому контексті HLA-типування має важливе діагностичне значення, особливо при атипових формах захворювання або сумнівних серологічних і гістологічних результатах, оскільки відсутність алелів DQ2/DQ8 практично виключає целиакію [32, 38, 41].

Патогенез целиакиї зумовлений адаптивною імунною відповіддю на пролін-глютамінвмісні пептиди гліадину, які проявляють резистентність до протеолізу [42, 43, 44]. У генетично схильних осіб їх деамідування під дією tTG2 підвищує спорідненість до HLA-DQ2/DQ8 і спричиняє активацію CD4⁺ Т-лімфоцитів [44, 45]. Це супроводжується секрецією прозапальних цитокінів (IFN- γ , TNF- α , IL-21), ушкодженням епітелію та продукцією аутоантитіл до tTG2, ендомізію й гліадину [46, 47, 48]. Імунна відповідь є антигенспецифічною, HLA-залежною та відповідає IV типу гіперчутливості [32, 49, 50].

Запалення локалізується у слизовій оболонці тонкої кишки, призводячи до атрофії ворсинок, порушення бар'єрної функції та мальабсорбції [49, 50, 51]. Ключовим механізмом прогресування є підвищення проникності епітелію через зонулин-залежну дестабілізацію міжклітинних контактів і транслокацію імуногенних пептидів у lamina propria [52 - 56]

Атрофія ворсинок є морфологічним проявом імунозалежного ушкодження ентероцитів і характерною ознакою целиакиї характерною ознакою целиакиї у контексті серопозитивності та клінічних симптомів [51, 56, 57]. У слизовій оболонці відзначається інфільтрація імунними клітинами та активація цитотоксичних CD8⁺ Т-лімфоцитів і природних кілерів, що спричиняє апоптоз ентероцитів, укорочення крипти і порушення проліферації епітелію [57, 58]. Ці зміни призводять до мальабсорбції з порушенням всмоктування білків, ліпідів, жиророзчинних вітамінів і мікроелементів. Ентероцити при цьому виступають не лише структурними, а й активними учасниками імунопатогенезу, а їх ушкодження визначає морфофункціональну основу та клінічні прояви захворювання.

Алергія на пшеницю: IgE-опосередковані реакції, відмінності від целиакиї. Алергія на пшеницю – це патологічний стан, зумовлений механізмами гіперчутливості негайного типу, в основі якого лежить активація гуморальної ланки імунітету за участю імуноглобулінів класу E (IgE) [59, 60]. Патологічна реакція виникає у генетично схильних осіб у відповідь на білкові компоненти пшениці – переважно альбуміни й глобуліни, рідше гліадини та глютеніни, які виконують роль харчових алергенів [60, 61].

Після первинного контакту з антигеном у сенсibilізованого індивіда формується IgE-залежна імунна відповідь, що супроводжується фіксацією специфічних IgE-антитіл на мембранах опасистих клітин (мастоцитів) і базофілів [59, 62, 63]. Повторне надходження білків пшениці призводить до дегрануляції цих клітин із вивільненням медіаторів – гістаміну, триптази, лейкотрієнів і прозапальних цитокінів, які обумовлюють розвиток клінічної симптоматики: шкірної (кропив'янка, ангіоневротичний набряк), респіраторної (бронхоспазм), гастроінтестинальної (абдомінальний біль, нудота, діарея) [59, 62]. У тяжких випадках можлива генералізована реакція за типом анафілаксії, включно з феноменом фізичного навантаження-індукованої анафілаксії, асоційованої з пшеницею [62, 64].

Імунологічні механізми алергії на пшеницю суттєво відрізняються від патогенезу целиакиї. У першому випадку ключову роль відіграє IgE-опосередкована гіперчутливість негайного типу, тоді як целиакія є Т-клітинно-опосередкованою аутоімунною патологією IV типу. Клінічний перебіг алергії характеризується гострим початком і появою симптомів протягом хвилин або годин після контакту з алергеном, тоді як целиакія розвивається поступово і має хронічний характер. Морфологічні зміни ентероцитів не є характерними для алергії на пшеницю, оскільки пошкодження зумовлене системною дією медіаторів алергії, а не безпосереднім ураженням ентероцитів або бар'єрної функції кишки.

Діагностика алергії на пшеницю ґрунтується на виявленні специфічних IgE-антитіл у сироватці крові або проведенні шкірних прік-тестів з екстрактами алергену. Діагностика целиакиї включає визначення аутоантитіл до тканинної трансглютамінази, ендомізію та гліадинових пептидів із подальшою морфологічною верифікацією за даними біопсії слизової

оболонки тонкої кишки. На відміну від целиакії, що потребує довічної безглютенової дієти, IgE-опосередкована алергія у дітей може з часом регресувати або бути контрольованою за допомогою алергенспецифічної імунотерапії [62, 64]. Таким чином, хоча алергія на пшеницю та целиакія пов'язані з непереносимістю білкових компонентів злакових культур, вони мають принципово відмінні патогенетичні механізми, імунологічну специфіку, клінічні прояви та лікувальні стратегії. Це зумовлює необхідність чіткої диференціальної діагностики та індивідуалізованого підходу в клінічній практиці.

Нецелиакійна чутливість до глютену. Поряд із класичною целиакією та алергією на пшеницю, наразі виокремлюють нецелиакійну чутливість до глютену (НЧдГ). У 2015 р. було запропоновано Салернські критерії (Salerno criteria), які на сьогодні розглядаються як найбільш структурований і широко використовуваний підхід до діагностики нецелиакійної чутливості до глютену, однак їх застосування не є універсальним, а діагностичні підходи до цього стану залишаються предметом подальших наукових дискусій [65]. На відміну від целиакії, НЧдГ не супроводжується типовими морфологічними змінами слизової оболонки кишки або серологічними маркерами, що тривалий час ускладнювало її ідентифікацію. Нечіткість нозологічної класифікації, відсутність специфічних біомаркерів і гетерогенність клінічних проявів ускладнюють диференційну діагностику НЧдГ.

Типовими симптомами є абдомінальний дискомфорт, здуття живота, нестійкі випорожнення, а також позакишкові прояви – головний біль, артралгії, астенія, когнітивна дисфункція тощо [66, 67]. На відміну від целиакії, слизова оболонка кишки зазвичай не зазнає атрофічних змін, а рівні аутоантитіл до тканинної трансглютамінази та ендомізію залишаються в межах контролю [68, 69, 70]. Водночас у частини пацієнтів виявляються антитіла до глютену класу IgG, що свідчить про залучення механізмів вродженого імунітету до патогенезу НЧдГ. Сучасні дослідження розширюють патофізіологічну концепцію НЧдГ, включаючи гіперчутливість до інших компонентів пшениці, зокрема інгібіторів амілази-трипсину (АТІ) та FODMAPs [71, 72, 73]. Ці сполуки здатні індукувати симптоми, подібні до синдрому подразненого кишечника, що зумовлює дискусію щодо доцільності терміна «глютенова чутливість», оскільки глютен може бути не єдиним патогенетичним чинником.

На тлі зростання популярності безглютенової дієти в загальній популяції спостерігається тенденція до самоініційованого обмеження глютенвмісних продуктів без попередньої діагностичної верифікації, що несе ризики нутрієнтного дефіциту, зниження якості життя та формування орторексичних розладів харчової поведінки [74, 75]. Водночас у частини осіб без целиакії або алергії фіксується реальна клінічна відповідь на виключення глютену з раціону, що свідчить про наявність об'єктивних біологічних механізмів, які потребують подальшого молекулярного підтвердження [67, 74, 75]. Попри відсутність консенсусу щодо етіології, чіткої класифікації та специфічних біомаркерів, нецелиакійна чутливість до глютену розглядається як клінічно значущий стан, що визнається у сучасній медичній практиці, хоча її статус як самостійної нозологічної одиниці залишається предметом наукових дискусій [67, 74, 76, 77].

Підсумовуючи, вважаємо за потрібне зазначити, що до глютен-асоційованих порушень належать три основні клінічні форми: целиакія, алергія на пшеницю та нецелиакійна чутливість до глютену. Незважаючи на відмінності в патогенезі, імунологічній відповіді та морфологічних характеристиках, прояви цих станів можуть частково перетинатися. Основні відмінності між трьома формами глютен-асоційованих порушень узагальнено у таблиці 1. Узагальнюючи наведені в таблиці 1 дані, слід підкреслити, що клінічні прояви та метаболічні наслідки трьох основних форм глютен-асоційованих розладів зумовлені принципово різними патогенетичними механізмами.

Целиакія характеризується найбільш вираженим системним впливом, з високим ризиком розвитку хронічного синдрому мальабсорбції, автоімунних уражень інших органів та вторинних дефіцитів. Алергія на пшеницю має переважно гострий перебіг, з можливими анафілактичними реакціями, але зазвичай не супроводжується тривалими метаболічними розладами. Нецелиакійна чутливість до глютену, незважаючи на відсутність структурних

пошкоджень слизової оболонки кишківника, залишається станом, що може значно впливати на якість життя. Однак цей феномен досі не має усталених біомаркерів, а патофізіологічні механізми та довгострокові наслідки НЧДГ потребують подальшого вивчення.

Таблиця 1.

Порівняння трьох форм глютен-асоційованих порушень

Критерій	Целиакія	Алергія на пшеницю	Нецелиакійна чутливість до глютену
Тип імунної реакції	Адаптивна, переважно CD4 ⁺ Т-клітинна, аутоімунна	IgE-опосередкована (негайна) або клітинна (уповільнена) гіперчутливість	Ймовірно, вроджений імунітет, без аутоантитіл
Імунний механізм	Аутоімунна відповідь (HLA-DQ2/DQ8, активація Т-клітин)	IgE-опосередкована або клітинна гіперчутливість	Імовірно вроджена імунна відповідь, без аутоантитіл
Патогенетична мішень	Ентероцити, кишкові ворсинки; тканинна трансглутаминаза	Мастоцити і базофіли в шкірі, дихальних шляхах і шлунково-кишковому тракті	Кишковий епітелій, мікробіота, рецептори вродженого імунітету (TLR), кишковий бар'єр
Серологічна діагностика	Позитивна	Негативна	Негативна або позитивні IgG до гліадину (не специфічні)
Клінічні симптоми	Хронічна діарея, втрата маси, здуття, біль, втома	Кропив'янка, бронхоспазм, нудота, анафілаксія, біль у животі	Здуття, біль у животі, зміни випорожнення, «мозковий туман», втома
Поява симптомів	Відстрочена (дні – тижні)	Гостра (хвилини – години)	Зазвичай через кілька годин – до доби
Метаболічні наслідки	Гіпопротеїнемія, дефіцит заліза, кальцію, віт. B12, D, остеопенія	Відсутні, якщо уникати тригерів	Можливий дефіцит мікронутрієнтів
Коморбідність (супутні стани)	Цукровий діабет 1 типу, тиреоїдит, аутоімунні гепатити	Інші алергії (астма, дерматит)	Можливий зв'язок із СПК, функціональними розладами
Підтвердження діагнозу	Серологія + біопсія	Шкірні проби, специфічні IgE, провокаційні тести	Виключення CD і WA, відповідь на БГД, провокація (Salerno criteria)
Толерантність в дитинстві	Відсутня	Може зникати з віком	Може змінюватися з віком або залежно від дози глютену
Лікування	Пожиттєва безглютенова дієта	Усунення пшениці, іноді елімінаційна дієта з антигістамінними засобами	Індивідуальне обмеження глютену, зазвичай тимчасове
Науковий статус	Добре вивчена, з чіткими критеріями,	Добре описана в контексті алергології	Клінічно визнана, але без специфічних маркерів та класифікації

Висновки

Глютен-асоційовані порушення є гетерогенною групою імунозалежних станів, що включають целиакію, алергію на пшеницю та нецелиакійну чутливість до глютену. За спільного тригера – білків глютенного комплексу – ці патології суттєво різняться за патогенетичними механізмами, імунологічним профілем і проявами. Зростання поширеності, наявність субклінічних форм і потенційні метаболічні наслідки зумовлюють актуальність комплексного глибокого вивчення глютен-чутливих станів.

Перспективи подальших досліджень полягають у поглибленому вивченні патофізіологічних механізмів глютен-асоційованих порушень, пошуку специфічних біомаркерів, стандартизації діагностичних підходів, а також оцінці довгострокових метаболічних наслідків обмежувальних дієт і оптимізації нутритивного менеджменту. Окрему наукову та практичну значущість має вивчення глютен-асоційованих порушень у популяціях із підвищеним рівнем фізичної активності, що зумовлено специфічними вимогами до нутритивного забезпечення, ризиком дефіцитних станів і впливом дієтичних обмежень на працездатність.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F, Roncoroni L, Bardella MT. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol*. 2015 Jun 21;21(23):7110-9. doi: [10.3748/wjg.v21.i23.7110](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i23.7110).
2. Lebwohl B, Ludvigsson JF, Green PH. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *BMJ*. 2015 Oct 5;351:h4347. doi: [10.1136/bmj.h4347](https://doi.org/10.1136/bmj.h4347).
3. Igbinedion SO, Ansari J, Vasikaran A, Gavins FN, Jordan P, Boktor M, Alexander JS. Non-celiac gluten sensitivity: All wheat attack is not celiac. *World J Gastroenterol*. 2017 Oct 28;23(40):7201-7210. doi: [10.3748/wjg.v23.i40.7201](https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i40.7201).
4. D'Angelo S, Pompilio C. Gluten-free diets in athletes. *J Phys Educ Sport*. 2020;20(4):2330–2336.
5. Vici G, Belli L, Biondi M, Polzonetti V. Gluten-free diet and nutrient deficiencies: a review. *Clin Nutr*. 2016;35(6):1236–41.
6. Lis DM, Kings D, Larson-Meyer DE. Dietary practices adopted by track-and-field athletes: gluten-free, low FODMAP, vegetarian, and fasting. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2019;29(2):236–45.
7. Імас ЄВ, Свірін ЯР, Свірін ЮВ, Лук'янцева ГВ, Скоробогатов АМ, Олійник ТМ, Завальнюк ВЛ. Відмінні особливості раціонального харчування і нутритивної підтримки кіберспортсменів. *Вісник проблем біології та медицини*. 2024;1(172):37–44. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2024-1-172-37-44>.
8. De Borja C, Holtzman B, McCall LM, Carson TL, Moretti LJ, Farnsworth N. Specific dietary practices in female athletes and their association with positive screening for disordered eating. *J Eat Disord*. 2021;9(1):50.
9. Losowsky MS. A history of coeliac disease. *Dig Dis*. 2008;26(2):112–20.
10. Cebolla A, Moreno ML, Coto L, Sousa C. Gluten immunogenic peptides as standard for the evaluation of potential harmful prolamins in food and human specimen. *Nutrients*. 2018;10(12):1927.
11. Di Stasio L, Mamone G. Gluten proteins: beneficial factors and toxic triggers in human health. *Foods*. 2025;14(19):3403. <https://doi.org/10.3390/foods14193403>.
12. Urade R, Sato N, Sugiyama M. Gliadins from wheat grain: an overview, from primary structure to nanostructures of aggregates. *Biophys Rev*. 2018;10(2):435–443. <https://doi.org/10.1007/s12551-017-0367-2>
13. Welc-Stanowska R, Kłosok K, Nawrocka A. Insight into organization of gliadin and glutenin extracted from gluten modified by phenolic acids. *Molecules*. 2023;28(23):7790.
14. Goncharenko I, Pastukhova VA, Lukyantseva HV. Effectiveness of plant adaptogens in sports: bibliometric study and prospects for use. *Trad Integr Med*. 2024;9(4):433–41. <https://doi.org/10.18502/tim.v9i4.17477>
15. Шадчина ТМ, Кочмарський ВС, Правдзива ІВ, Василенко НВ, Хорошко НМ, Шевченко ТВ. Мінливість показників якості борошна генотипів пшениці м'якої озимої залежно від попередника. *Агробіологія*. 2024;2:134–43.
16. Wang Z, Li Y, Yang Y. New insight into the function of wheat glutenin proteins as investigated with two series of genetic mutants. *Sci Rep*. 2017;7:3428.
17. Rathan ND, Mahendru-Singh A, Govindan V, Ibba MI. Impact of high- and low-molecular-weight glutenins on the processing quality of biofortified wheat lines. *Front Sustain Food Syst*. 2020;4:583367.
18. Al-Khayri JM, Alshegaihi RM, Mahgoub EI, Mansour E, Atallah OO, Sattar MN. Association of high and low molecular weight glutenin subunits with gluten strength in tetraploid durum wheat. *Plants*. 2023;12(6):1416.
19. Mamone G, Di Stasio L, Vitale S, Picascia S, Gianfrani C. Analytical and functional approaches to assess the immunogenicity of gluten proteins. *Front Nutr*. 2023;9:1049623.
20. Лук'янцева ГВ. Фізіологія людини: навчальний посібник. 2-ге вид. Київ: Олімпійська література; 2017, 184 с.

21. Sanchiz A, San-Martín MI, Navasa N, Martínez-Blanco H, Ferrero MÁ, Rodríguez-Aparicio LB, et al. Microbial peptidases: key players in reducing gluten immunogenicity through peptide degradation. *Appl Sci*. 2025;15(14):8111. <https://doi.org/10.3390/app15148111>
22. Dodero VI, Herrera MG. Oligomerization of 33-mer gliadin peptides: supramolecular assemblies in celiac disease. *ChemMedChem*. 2025;20(6):e202400789. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202400789>
23. Amundarain MJ, Herrera MG, Zamarreño F, Viso JF, Costabel MD, Dodero VI. Molecular mechanisms of 33-mer gliadin peptide oligomerisation. *Phys Chem Chem Phys*. 2019;21(40):22539–52.
24. Bascuñán KA, Araya M, Roncoroni L, Doneda L, Elli L. Dietary gluten as a conditioning factor of the gut microbiota in celiac disease. *Adv Nutr*. 2020;11(1):160–74.
25. Barone MV, Zimmer KP. Endocytosis and transcytosis of gliadin peptides. *Mol Cell Pediatr*. 2016;3:8.
26. Wei G, Helmerhorst EJ, Darwish G, Blumenkranz G, Schuppan D. Gluten degrading enzymes for treatment of celiac disease. *Nutrients*. 2020;12(7):2095. <https://doi.org/10.3390/nu12072095>.
27. Herrera MG, Dodero VI. Gliadin proteolytically resistant peptides: the interplay between structure and self-assembly in gluten-related disorders. *Biophys Rev*. 2021;13(6):1147–54.
28. Martucciello S, Sposito S, Esposito C, Paolella G, Caputo I. Interplay between type 2 transglutaminase (TG2), gliadin peptide 31–43 and anti-TG2 antibodies in celiac disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3673.
29. McAllister BP, Williams E, Clarke K. A comprehensive review of celiac disease/gluten-sensitive enteropathies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(2):226–43.
30. Kowalski MK, Domżał-Magrowska D, Małeczka-Wojcieszko E. Celiac disease—narrative review on progress in celiac disease. *Foods*. 2025;14(6):959. <https://doi.org/10.3390/foods14060959>.
31. Некращук ОП, Кириченко ЛМ, Стойка ЯВ, Сухан ДС, Лисицька ЄВ, Лисенко НМ. Атипові прояви целиакії в носіїв мутантного гена HLA. *Вісн Вінниць нац мед ун-ту*. 2023;27(3):483–8.
32. Aboulaghra S, Piancatelli D, Taghzouti K, Balahbib A, Alshahrani MM, Al Awadh AA, et al. Meta-analysis and systematic review of HLA DQ2/DQ8 in adults with celiac disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1188.
33. Singh P, Arora A, Strand TA. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):823–36.e2.
34. Therrien A, Kelly CP, Silvester JA. Celiac disease: extraintestinal manifestations and associated conditions. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(1):8–21.
35. Laurikka P, Nurminen S, Kivelä L, Kurppa K. Extraintestinal manifestations of celiac disease: early detection for better long-term outcomes. *Nutrients*. 2018;10(8):1015. <https://doi.org/10.3390/nu10081015>.
36. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2012;18(42):6036–59.
37. Романюха В. Целиакія: нові можливості діагностики та менеджменту. *Medical Science of Ukraine*. 2024;20(2):143–51.
38. Sciurti M, Fornaroli F, Gaiani F, Bonaguri C, Leandro G, Di Mario F, et al. Genetic susceptibility and celiac disease: what role do HLA haplotypes play? *Acta Biomed*. 2018;89(9-S):17–21.
39. Shiina T, Hosomichi K, Inoko H. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet*. 2009;54:15–39.
40. Medhasi S, Chantratita N. Human leukocyte antigen (HLA) system: genetics and association with bacterial and viral infections. *J Immunol Res*. 2022;22:9710376.
41. Cenit MC, Olivares M, Codoñer-Franch P, Sanz Y. Intestinal microbiota and celiac disease: cause, consequence or co-evolution? *Nutrients*. 2015;7(8):6900–6923. <https://doi.org/10.3390/nu7085314>.
42. Olshan KL, Leonard MM, Serena G, Zomorodi AR, Fasano A. Gut microbiota in celiac disease: microbes, metabolites, pathways and therapeutics. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(11):1075–92.
43. Sollid LM, Jabri B. Celiac disease and transglutaminase 2: a model for posttranslational modification of antigens and HLA association in the pathogenesis of autoimmune disorders. *Curr Opin Immunol*. 2011;23(6):732–8.
44. Lexhaller B, Ludwig C, Scherf KA. Identification of isopeptides between human tissue transglutaminase and wheat, rye, and barley gluten peptides. *Sci Rep*. 2020;10:7426.
45. Amundsen SF, Stamnaes J, du Pré MF, Sollid LM. Transglutaminase 2 affinity and enzyme-substrate intermediate stability as determining factors for T-cell responses to gluten peptides in celiac disease. *Eur J Immunol*. 2022;52(9):1474–1481.
46. Mazzarella G. Effector and suppressor T cells in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(24):7349–56. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i24.7349>.
47. Voisine J, Abadie V. Interplay between gluten, HLA, innate and adaptive immunity orchestrates the development of coeliac disease. *Front Immunol*. 2021;12:674313.
48. Maglio M, Troncone R. Intestinal anti-tissue transglutaminase 2 autoantibodies: pathogenic and clinical implications for celiac disease. *Front Nutr*. 2020;7:73. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00073>.
49. Christophersen A, Dahal-Koirala S, Chlubnová M, Jahnsen J, Lundin KE, et al. Phenotype-based isolation of antigen-specific CD4+ T cells in autoimmunity: a study of celiac disease. *Adv Sci*. 2022;9(10):e2104766.
50. Iversen R, Sollid LM. The immunobiology and pathogenesis of celiac disease. *Annu Rev Pathol*. 2023;18:47–70.

51. Caio G, Volta U, Sapone A. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019;17:142. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>
52. Moonwiriyaakit A, Pathomthongtawechai N, Steinhagen PR, Chantawichitwong P, Satianrapapong W, Pongkorpsakol P. Tight junctions: from molecules to gastrointestinal diseases. *Tissue Barriers.* 2023;11(2):2077620.
53. Kaminsky LW, Al-Sadi R, Ma TY. IL-1 β and the intestinal epithelial tight junction barrier. *Front Immunol.* 2021;12:767456.
54. Arumugam P, Saha K, Nighot P. Intestinal epithelial tight junction barrier regulation by novel pathways. *Inflamm Bowel Dis.* 2025;31(1):259–71.
55. Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(10):1096–1100.
56. DaFonte TM, Valitutti F, Kenyon V, Locascio JJ, Montuori M, Francavilla R, et al. Zonulin as a biomarker for the development of celiac disease. *Pediatrics.* 2024;153(1):e2023063050.
57. Rashtak S, Murray JA. Review article: coeliac disease, new approaches to therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(7):768–81.
58. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KE, Makharia GK, Mearin ML, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):3.
59. Srisuwatchari W, Kanchanapoomi K, Pacharn P. Molecular diagnosis to IgE-mediated wheat allergy and wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2025;68(1):47-52.
60. Jin Y, Acharya HG, Acharya D. Advances in molecular mechanisms of wheat allergenicity in animal models: a comprehensive review. *Molecules.* 2019;24(6):e1142. <https://doi.org/10.3390/molecules24061142>.
61. Taraghikhah N, Ashtari S, Asri N, Shahbazkhani B, Al-Dulaimi D, Rostami-Nejad M, et al. An updated overview of spectrum of gluten-related disorders: clinical and diagnostic aspects. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):258–70.
62. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Feb;133(2):291-307. doi:[10.1016/j.jaci.2013.11.020](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.11.020).
63. Drozdovska SB, Babak SV, Luk'iantseva HV, Il'in VM, Skorobohatov AM, Dubynska SM, et al. Rol mastotsytiv u pidtrymtsi homeostazu slyzovoi obolonky товстої кишкы. *Visn Probl Biol Med.* 2024;1(172):12-20. doi:[10.29254/2077-4214-2024-1-172-12-20](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2024-1-172-12-20)
64. Keet CA, Matsui EC, Dhillon G, Lenehan P, Paterakis M, Wood RA. The natural history of wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009 May;102(5):410-5. doi:[10.1016/S1081-1206\(10\)60513-3](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60513-3).
65. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al. Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity: the Salerno experts' criteria. *Nutrients.* 2015;7(6):4966–4977.
66. Expósito Miranda M, García-Valdés L, Espigares-Rodríguez E, Leno-Durán E, Requena P. Non-celiac gluten sensitivity: clinical presentation, etiology and diff diagnosis. *Gastroenterol Hepatol.* 2023;46(7):562–71.
67. Manza F, Lungaro L, Costanzini A, Caputo F, Carroccio A, Mansueto P, et al. Non-celiac gluten/wheat sensitivity—state of the art: a five-year narrative review. *Nutrients.* 2025;17(2):220.
68. Infantino M, Meacci F, Grossi V, Macchia D, Manfredi M. Anti-gliadin antibodies in non-celiac gluten sensitivity. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2017;63(1):1–4.
69. Rostami K, Ensari A, Marsh MN, Srivastava A, Villanacci V, Carroccio A, et al. Gluten induces subtle histological changes in duodenal mucosa of patients with non-coeliac gluten sensitivity: a multicentre study. *Nutrients.* 2022;14(12):2487. <https://doi.org/10.3390/nu14122487>.
70. Volta U, Caio G, De Giorgio R, Henriksen C, Skodje G, Lundin KE. Non-celiac gluten sensitivity: a work-in-progress entity in the spectrum of wheat-related disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015;29(3):477–91.
71. An C, Yang J, Pinto-Sanchez MI, Verdu EF, Lebwohl B, Green PH, et al. Molecular triggers of non-celiac wheat sensitivity: a scoping review and analysis. *Am J Gastroenterol.* 2025;120(9):1998–2008.
72. Geisslitz S, Weegels P, Shewry P, Zevallos V, Masci S, Sorrells M, et al. Wheat amylase/trypsin inhibitors (ATIs): occurrence, function and health aspects. *Eur J Nutr.* 2022;61(6):2873–2880.
73. Fernandes Dias LBA, Kobus RA, Bagolin do Nascimento A. Effectiveness of the low-FODMAP diet in improving non-celiac gluten sensitivity: a systematic review. *Br J Nutr.* 2023;129(12):2067–2075.
74. Лук'янцева ГВ, Олійник ТМ, Киричек ПВ, Моторна НВ, Луць ЮП. Сучасний погляд на регуляторні механізми моторної функції товстої кишки. *Вісник проблем біології та медицини.* 2021;4(162):40–46. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-4-162-40-46>.
75. Sergi C, Villanacci V, Carroccio A. Non-celiac wheat sensitivity: rationality and irrationality of a gluten-free diet in individuals affected with non-celiac disease. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):5–11.
76. Лук'янцева ГВ, Ільїн ВМ, Дроздовська СБ, Гончаренко ІВ, Пастухова ВА. Особливості нейрогуморальної регуляції скоротливої активності гладком'язової тканини товстої кишки. *Вісник Черкаського університету, серія Біологія.* 2024;2:69–82. <https://doi.org/10.31651/2076-5835-2018-1-2024-2-69-82>.
77. Ierardi E, Losurdo G, Piscitelli D, Giorgio F, Amoroso A, Iannone A, et al. Biological markers for non-celiac gluten sensitivity: a question awaiting for a convincing answer. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2018;11(3):203–8.

REFERENCES

1. Elli, L., Branchi, F., Tomba, C., Villalta, D., Norsa, L., Ferretti, F., Roncoroni, L., & Bardella, M. T. (2015). Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World Journal of Gastroenterology*, 21(23), 7110–7119. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i23.7110>
2. Lebwohl, B., Ludvigsson, J. F., & Green, P. H. R. (2015). Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *BMJ*, 351, h4347. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4347>
3. Igbinedion, S. O., Ansari, J., Vasikaran, A., Gavins, F. N., Jordan, P., Boktor, M., & Alexander, J. S. (2017). Non-celiac gluten sensitivity: All wheat attack is not celiac. *World Journal of Gastroenterology*, 23(40), 7201–7210. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i40.7201>.
4. D'Angelo, S., & Pompilio, C. (2020). Gluten-free diets in athletes. *Journal of Physical Education and Sport*, 20(4), 2330–2336.
5. Vici, G., Belli, L., Biondi, M., & Polzonetti, V. (2016). Gluten-free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clinical Nutrition*, 35(6), 1236–1241.
6. Lis, D. M., Kings, D., & Larson-Meyer, D. E. (2019). Dietary practices adopted by track-and-field athletes: Gluten-free, low FODMAP, vegetarian, and fasting. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 29(2), 236–245. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2018-0309>.
7. Imas, Y. V., Svirin, Y. R., Svirin, Y. V., Lukyantseva, H. V., Skorobohatov, A. M., Oliynyk, T. M., & Zavalniuk, V. L. (2024). Vidminni osoblyvosti ratsionalnoho kharchuvannia i nutrytyvnoi pidtrymky kibersportsmeniv. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, 1(172), 37–44. DOI 10.29254/2077-4214-2024-1-172-37-44.
8. De Borja, C., Holtzman, B., McCall, L. M., Carson, T. L., Moretti, L. J., & Farnsworth, N. (2021). Specific dietary practices in female athletes and their association with positive screening for eating. *J Eat Dis*, 9(1), 50.
9. Losowsky, M. S. (2008). A history of coeliac disease. *Digestive Diseases*, 26(2), 112–120. <https://doi.org/10.1159/000116768>
10. Cebolla, Á., Moreno, M. L., Coto, L., & Sousa, C. (2018). Gluten immunogenic peptides as standard for the evaluation of potential harmful prolamins in food and human specimen. *Nutrients*, 10(12).
11. Di Stasio, L., & Mamone, G. (2025). Gluten proteins: Beneficial factors and toxic triggers in human health. *Foods*, 14(19), 3403. <https://doi.org/10.3390/foods14193403>.
12. Urade, R., Sato, N., & Sugiyama, M. (2018). Gliadins from wheat grain: An overview, from primary structure to nanostructures of aggregates. *Biophysical Reviews*, 10(2), 435–443.
13. Welc-Stanowska, R., Klosok, K., & Nawrocka, A. (2023). Insight into organization of gliadin and glutenin extracted from gluten modified by phenolic acids. *Molecules*, 28(23), 7790.
14. Goncharenko, I., Pastukhova, V. A., & Lukyantseva, H. V. (2024). Effectiveness of plant adaptogens in sports: Bibliometric study and prospects for use. *Traditional and Integrative Medicine*, 9(4), 433–441. <https://doi.org/10.18502/tim.v9i4.17477>.
15. Shadchyna, T. M., Kochmarskyi, V. S., Pravdziva, I. V., Vasylenko, N. V., Khoroshko, N. M., & Shevchenko, T. V. (2024). Minlyvist pokaznykiv yakosti boroshna henotypiv pshenytsi miakoi ozymoi zalezno vid poperednyka. *Ahrobiolohiia*, 2, 134–143. (in Ukrainian).
16. Wang, Z., Li, Y., & Yang, Y. (2017). New insight into the function of wheat glutenin proteins as investigated with two series of genetic mutants. *Scientific Reports*, 7, 3428.
17. Rathan, N. D., Mahendru-Singh, A., Govindan, V., & Ibba, M. I. (2020). Impact of high- and low-molecular-weight glutenins on the processing quality of a set of biofortified common wheat (*Triticum aestivum* L.) lines. *Frontiers in Sustainable Food Systems*, 4, 583367. <https://doi.org/10.3389/fsufs.2020.583367>.
18. Al-Khayri, J. M., Alshagaihi, R. M., Mahgoub, E. I., Mansour, E., Atallah, O. O., & Sattar, M. N. (2023). Association of high and low molecular weight glutenin subunits with gluten strength in tetraploid durum wheat (*Triticum turgidum* spp. durum L.). *Plants*, 12(6), 1416. <https://doi.org/10.3390/plants12061416>.
19. Mamone, G., Di Stasio, L., Vitale, S., Picascia, S., & Gianfrani, C. (2023). Analytical and functional approaches to assess the immunogenicity of gluten proteins. *Frontiers in Nutrition*, 9, 1049623.
20. Lukyantseva, H. V. (2017). Fiziolohiia liudyny (navchalnyi posibnyk), 2-he vyd., bez zmin, 184 s. Olimpiiska literatura. (in Ukrainian).
21. Sanchiz, A., San-Martín, M. I., Navasa, N., Martínez-Blanco, H., Ferrero, M. Á., Rodríguez-Aparicio, L. B., et al. (2025). Microbial peptidases: Key players in reducing gluten immunogenicity through peptide degradation. *Applied Sciences*, 15(14), 8111. <https://doi.org/10.3390/app15148111>.
22. Doderó, V. I., & Herrera, M. G. (2025). Oligomerization of 33-mer gliadin peptides: Supramolecular assemblies in celiac disease. *ChemMedChem*, 20(6), e202400789. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202400789>.
23. Amundarain, M. J., Herrera, M. G., Zamarreño, F., Viso, J. F., Costabel, M. D., & Doderó, V. I. (2019). Molecular mechanisms of 33-mer gliadin peptide oligomerisation. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 21(40), 22539–22552. <https://doi.org/10.1039/c9cp02338k>.
24. Bascuñán, K. A., Araya, M., Roncoroni, L., Doneda, L., & Elli, L. (2020). Dietary gluten as a conditioning factor of the gut microbiota in celiac disease. *Advances in Nutrition*, 11(1), 160–174.
25. Barone, M. V., & Zimmer, K. P. (2016). Endocytosis and transcytosis of gliadin peptides. *Molecular and Cellular Pediatrics*, 3, 8. <https://doi.org/10.1186/s40348-015-0029-z>.

26. Wei, G., Helmerhorst, E. J., Darwish, G., Blumenkranz, G., & Schuppan, D. (2020). Gluten degrading enzymes for treatment of celiac disease. *Nutrients*, 12(7), 2095. <https://doi.org/10.3390/nu12072095>.
27. Herrera, M. G., & Dodero, V. I. (2021). Gliadin proteolytically resistant peptides: The interplay between structure and self-assembly in gluten-related disorders. *Biophysical Reviews*, 13(6), 1147–1154.
28. Martucciello, S., Sposito, S., Esposito, C., Paoletta, G., & Caputo, I. (2020). Interplay between type 2 transglutaminase (TG2), gliadin peptide 31–43 and anti-TG2 antibodies in celiac disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10), 3673.
29. McAllister, B. P., Williams, E., & Clarke, K. (2019). A comprehensive review of celiac disease/gluten-sensitive enteropathies. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 57(2), 226–243.
30. Kowalski, M. K., Domżał-Magrowska, D., & Małecka-Wojcieszko, E. (2025). Celiac disease—Narrative review on progress in celiac disease. *Foods*, 14(6), 959. <https://doi.org/10.3390/foods14060959>.
31. Nekrashchuk, O. P., Kyrychenko, L. M., Stoika, Y. V., Sukhan, D. S., Lysytska, Y. V., & Lysenko, N. M. (2023). Atypovi proiavy tseliakii v nosiiv mutantnoho hena HLA. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*, 27(3), 483–488. (in Ukrainian).
32. Aboulaghras, S., Piancatelli, D., Taghzouti, K., Balahbib, A., Alshahrani, M. M., Al Awadh, A. A., et al. (2023). Meta-analysis and systematic review of HLA DQ2/DQ8 in adults with celiac disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2), 1188.
33. Singh, P., Arora, A., & Strand, T. A. (2018). Global prevalence of celiac disease: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 16(6), 823–836.e2.
34. Therrien, A., Kelly, C. P., & Silvester, J. A. (2020). Celiac disease: Extraintestinal manifestations and associated conditions. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 54(1), 8–21.
35. Laurikka, P., Nurminen, S., Kivelä, L., & Kurppa, K. (2018). Extraintestinal manifestations of celiac disease: Early detection for better long-term outcomes. *Nutrients*, 10(8), 1015. <https://doi.org/10.3390/nu10081015>.
36. Gujral, N., Freeman, H. J., & Thomson, A. B. (2012). Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World Journal of Gastroenterology*, 18(42), 6036–6059.
37. Romanukha, V. (2024). Celiac disease: New possibilities for diagnosis and management. *Medical Science of Ukraine*, 20(2), 143–151.
38. Sciurti, M., Fornaroli, F., Gaiani, F., Bonaguri, C., Leandro, G., Di Mario, F., et al. (2018). Genetic susceptibility and celiac disease: What role do HLA haplotypes play? *Acta Bio Medica*, 89(9-S), 17–21.
39. Shiina, T., Hosomichi, K., & Inoko, H. (2009). The HLA genomic loci map: Expression, interaction, diversity and disease. *Journal of Human Genetics*, 54, 15–39.
40. Medhasi, S., & Chantratita, N. (2022). Human leukocyte antigen (HLA) system: Genetics and association with bacterial and viral infections. *Journal of Immunology Research*, 2022, 9710376.
41. Cenit, M. C., Olivares, M., Codoñer-Franch, P., & Sanz, Y. (2015). Intestinal microbiota and celiac disease: Cause, consequence or co-evolution? *Nutrients*, 7(8), 6900–6923. <https://doi.org/10.3390/nu7085314>.
42. Olshan, K. L., Leonard, M. M., Serena, G., Zomorodi, A. R., & Fasano, A. (2020). Gut microbiota in celiac disease: Microbes, metabolites, pathways and therapeutics. *Expert Review of Clin Immunol*, 16(11), 1075–1092.
43. Sollid, L. M., & Jabri, B. (2011). Celiac disease and transglutaminase 2: A model for posttranslational modification of antigens and HLA association in the pathogenesis of disorders. *Cur Opin Immunol*, 23(6), 732–738.
44. Lexhaller, B., Ludwig, C., & Scherf, K. A. (2020). Identification of isopeptides between human tissue transglutaminase and wheat, rye, and barley gluten peptides. *Scientific Reports*, 10, 7426.
45. Amundsen, S. F., Stamnaes, J., du Pré, M. F., & Sollid, L. M. (2022). Transglutaminase 2 affinity and enzyme-substrate intermediate stability as determining factors for T-cell responses to gluten peptides in celiac disease. *European Journal of Immunology*, 52(9), 1474–1481.
46. Mazzarella, G. (2015). Effector and suppressor T cells in celiac disease. *World Journal of Gastroenterology*, 21(24), 7349–7356. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i24.7349>.
47. Voisine, J., & Abadie, V. (2021). Interplay between gluten, HLA, innate and adaptive immunity orchestrates the development of coeliac disease. *Frontiers in Immunology*, 12, 674313.
48. Maglio, M., & Troncone, R. (2020). Intestinal anti-tissue transglutaminase 2 autoantibodies: Pathogenic and clinical implications for celiac disease. *Frontiers in Nutrition*, 7, 73. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00073>.
49. Christophersen, A., Dahal-Koirala, S., Chlubnová, M., Jahnsen, J., Lundin, K. E., et al. (2022). Phenotype-based isolation of antigen-specific CD4+ T cells in autoimmunity. *Advanced Science*, 9(10), e2104766.
50. Iversen, R., & Sollid, L. M. (2023). The immunobiology and pathogenesis of celiac disease. *Annual Review of Pathology*, 18, 47–70.
51. Caio, G., Volta, U., & Sapone, A. (2019). Celiac disease: A comprehensive current review. *BMC Medicine*, 17, 142. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>.
52. Moonwiriyaakit, A., Pathomthongtawechai, N., Steinhagen, P. R., Chantawichitwong, P., Satiarnrapapong, W., & Pongkorpsakol, P. (2023). Tight junctions: From molecules to diseases. *Tiss Barriers*, 11(2), 2077620.
53. Kaminsky, L. W., Al-Sadi, R., & Ma, T. Y. (2021). IL-1 β and the intestinal epithelial tight junction barrier. *Frontiers in Immunology*, 12, 767456.

54. Arumugam, P., Saha, K., & Nighot, P. (2025). Intestinal epithelial tight junction barrier regulation by novel pathways. *Inflammatory Bowel Diseases*, 31(1), 259–271.
55. Fasano, A. (2012). Intestinal permeability and its regulation by zonulin: Diagnostic and therapeutic implications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 10(10), 1096–1100.
56. DaFonte, T. M., Valitutti, F., Kenyon, V., Locascio, J. J., Montuori, M., Francavilla, R., et al. (2024). Zonulin as a biomarker for the development of celiac disease. *Pediatrics*, 153(1), e2023063050.
57. Rashtak, S., & Murray, J. A. (2012). Review article: Coeliac disease, new approaches to therapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 35(7), 768–781.
58. Lindfors, K., Ciacci, C., Kurppa, K., Lundin, K. E., Makharia, G. K., Mearin, M. L., et al. (2019). Coeliac disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 3.
59. Srisuwatchari, W., Kanchanapoomi, K., & Pacharn, P. (2025). Molecular diagnosis to IgE-mediated wheat allergy and wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 68(1), 47.
60. Jin, Y., Acharya, H. G., & Acharya, D. (2019). Advances in molecular mechanisms of wheat allergenicity in animal models: A comprehensive review. *Molecules*, 24(6), e1142. <https://doi.org/10.3390/molecules24061142>.
61. Taraghikhah, N., Ashtari, S., Asri, N., Shahbazkhani, B., Al-Dulaimi, D., Rostami-Nejad, M., et al. (2020). An updated overview of spectrum of gluten-related disorders. *BMC Gastroenterology*, 20(1), 258–270.
62. Sicherer, S. H., & Sampson, H. A. (2014). Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(2), 291–307. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.11.020>.
63. Drozdovska, S. B., Babak, S. V., Luk'iantseva, H. V., Il'in, V. M., Skorobohatov, A. M., Dubynska, S. M., et al. (2024). Rol mastotsytiv u pidtrymtsi homeostazu slyzovoi obolonky товстої кишкы. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, 1(172), 12–20. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2024-1-172-12-20> (in Ukrainian)
64. Keet, C. A., Matsui, E. C., Dhillon, G., Lenehan, P., Paterakis, M., & Wood, R. A. (2009). The natural history of wheat allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 102(5), 410–415. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60513-3](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60513-3).
65. Catassi, C., Elli, L., Bonaz, B., Bouma, G., Carroccio, A., Castillejo, G., et al. (2015). Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity: The Salerno experts' criteria. *Nutrients*, 7(6), 4966–4977.
66. Expósito Miranda, M., García-Valdés, L., Espigares-Rodríguez, E., Leno-Durán, E., & Requena, P. (2023). Non-celiac gluten sensitivity: Clinical presentation, etiology and differential diagnosis. *Gastroenterología y Hepatología*, 46(7), 562–571.
67. Manza, F., Lungaro, L., Costanzini, A., Caputo, F., Carroccio, A., & Mansueto, P., et al. (2025). Non-celiac gluten/wheat sensitivity—State of the art: A five-year narrative review. *Nutrients*, 17(2), 220.
68. Infantino, M., Meacci, F., Grossi, V., Macchia, D., & Manfredi, M. (2017). Anti-gliadin antibodies in non-celiac gluten sensitivity. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*, 63(1), 1–4.
69. Rostami, K., Ensari, A., Marsh, M. N., Srivastava, A., Villanacci, V., & Carroccio, A., et al. (2022). Gluten induces subtle histological changes in duodenal mucosa of patients with non-coeliac gluten sensitivity: A multicentre study. *Nutrients*, 14(12), 2487. <https://doi.org/10.3390/nu14122487>.
70. Volta, U., Caio, G., De Giorgio, R., Henriksen, C., Skodje, G., & Lundin, K. E. (2015). Non-celiac gluten sensitivity: A work-in-progress entity in the spectrum of wheat-related disorders. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 29(3), 477–491.
71. An, C., Yang, J., Pinto-Sanchez, M. I., Verdu, E. F., Lebwohl, B., & Green, P. H., et al. (2025). Molecular triggers of non-celiac wheat sensitivity: A scoping review and analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, 120(9), 1998–2008.
72. Geisslitz, S., Weegels, P., Shewry, P., Zevallos, V., Masci, S., & Sorrells, M., et al. (2022). Wheat amylase/trypsin inhibitors (ATIs): Occurrence, function and health aspects. *European Journal of Nutrition*, 61(6), 2873–2880. <https://doi.org/10.1007/s00394-022-02841-y>.
73. Fernandes Dias, L. B. A., Kobus, R. A., & Bagolin do Nascimento, A. (2023). Effectiveness of the low-FODMAP diet in improving non-celiac gluten sensitivity: A systematic review. *British Journal of Nutrition*, 129(12), 2067–2075. <https://doi.org/10.1017/S0007114522002884>.
74. Lukyantseva, H. V., Oliinyk, T. M., Kyrychek, P. V., Motorna, N. V., & Luts, Y. P. (2021). Suchasnyi pohliad na rehuliatorni mekhanizmy motornoi funktsii товстої кишкы. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, 4(162), 40–46. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-4-162-40-46>.
75. Sergi, C., Villanacci, V., & Carroccio, A. (2021). Non-celiac wheat sensitivity: Rationality and irrationality of a gluten-free diet in individuals affected with non-celiac disease. *BMC Gastroenterology*, 21(1), 5–11.
76. Lukyantseva, H. V., Il'in, V. M., Drozdovska, S. B., Honcharenko, I. V., & Pastukhova, V. A. (2024). Osoblyvosti neuro-humoralnoi rehuliatitsii skorotlyvoi aktyvnosti hladkomiazovoi tkanyny товстої кишкы. *Visnyk Cherkaskoho universytetu*, 2, 69–82. <https://doi.org/10.31651/2076-5835-2018-1-2024-2-69-82> (in Ukrainian).
77. Ierardi, E., Losurdo, G., Piscitelli, D., Giorgio, F., Amoroso, A., & Iannone, A., et al. (2018). Biological markers for non-celiac gluten sensitivity: A question awaiting for a convincing answer. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, 11(3), 203–208.

Lukyantseva H. V., Pastukhova V. A., Ansheles A. O., Krasnova S. P., Khmelnytska Yu. K., Skorobogatov A. M., Sosnovsky V. V.

GLUTEN-RELATED DISORDERS: A MULTIDISCIPLINARY INTEGRATION OF CURRENT CONCEPTS

Introduction. *Gluten-related disorders are gaining increasing scientific and clinical relevance due to their rising prevalence and the widespread adoption of gluten-free diets beyond clearly defined medical indications. This group includes celiac disease, wheat allergy, and non-celiac gluten sensitivity, which, despite sharing a common dietary trigger, differ substantially in etiology, pathogenesis, immune mechanisms, and clinical manifestations.*

Goal. *To summarize current interdisciplinary perspectives on the biochemical, immunological, and clinical aspects of gluten-related disorders, and to outline key challenges in diagnosis and nutritional management.*

Main part. *This narrative review examines the principal structural and functional characteristics of gluten as a complex of prolamins and glutelins, its resistance to proteolytic hydrolysis, and the role of immunogenic peptides in triggering pathological responses. The pathogenesis of celiac disease is analyzed in detail as a T-cell-mediated autoimmune disorder with a strong HLA association, alongside the mechanisms of IgE-mediated wheat allergy and the contemporary concept of non-celiac gluten sensitivity in accordance with the Salerno criteria. Particular attention is given to differential diagnostic challenges, metabolic consequences of gluten-related disorders, and the potential risks associated with unjustified adherence to gluten-free diets.*

Conclusions. *Gluten-related disorders constitute a heterogeneous group of conditions with distinct immunopathogenetic mechanisms that require a standardized diagnostic approach and individualized nutritional strategies. Future research should focus on identifying specific biomarkers and clarifying the long-term metabolic consequences of gluten-restricted diets.*

Keywords: *gluten, celiac disease, wheat allergy, non-celiac gluten sensitivity, gluten-free diet, digestion.*

Надійшла до редакції / Received: 28.04.2026

Схвалено до друку / Accepted: 11.05.2026