

## ПРОЯВИ СИНДРОМУ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ЙОГО АКТИВНОСТІ ЗА РІВНЕМ МОЛЕКУЛ СЕРЕДНЬОЇ МАСИ

О.Й. Комариця, М.О. Кондратюк, О.М. Радченко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

**Ключові слова:** синдром ендогенної інтоксикації, молекули середньої маси, стеатогепатоз, гепатостеатозний індекс, нітрити сечі, лептин, аргінін.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 2 (110). С. 8-14.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.3

E-mail: komar\_or@ukr.net  
marta\_kondratjuk@ukr.net

**Резюме.** Речовини синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ), які відносяться до молекул середньої маси (МММ), мають кардіоваскулярну токсичність. Їх вміст підвищений за умов хронічної серцевої недостатності, зумовлюють кардіометаболічні ускладнення у хворих на хронічну хворобу нирок, однак їх вплив вивчений недостатньо, що зумовило актуальність та доцільність нашого дослідження.

**Мета дослідження** – порівняти лабораторно-інструментальні особливості перебігу метаболічно-асоційованого стеатозу печінки (МАСП), за умов вираженої та незначної активності СЕІ. Обстежено 19 пацієнтів (10 чол., 9 жін.; середній вік 61,8 р.) з ішемічною хворобою серця (ІХС), атеросклеротичним кардіосклерозом, СН I-II ФК та сонографічно діагностованим МАСП. Залежно від рівня МММ пацієнти розподілені на групи з вираженим СЕІ (МММ >0,6 од.) та помірною активністю (МММ <0,6 од.), що були тотожні за гендерно-віковим складом, показниками гемодинаміки, індексом маси тіла та площею поверхні тіла. Проведено фотометричне визначення МММ загальних та на хвилях довжин 238, 254, 266, 282 нм у крові та сечі; визначення L-аргініну крові та нітритів сечі, лептину; розраховано коефіцієнт ароматичності 238/282, гепатостеатозний індекс; відношення АСТ/тромбоцити; ядерний індекс інтоксикації (ЯІІ); відношення лімфоцитів та нейтрофілів до моноцитів. Результати опрацьовані статистично, поріг істотності  $p < 0,05$ .

**Результати.** Серед амбулаторних пацієнтів з ІХС, атеросклеротичним кардіосклерозом та МАСП 36,8% мали високу активність СЕІ (2-3-го ступеня), а 63,2% - помірну (1-го ступеня). Пацієнти з вираженою активністю СЕІ характеризувались гіпоальбумінемією, дисліпідемією, низьким вмістом лептину та вищим аргініном, лімфопенією периферичної крові, формуванням адаптаційної реакції стресу та відносним стоншенням стінок серця. Вміст МММ<sub>254,266,282</sub> крові істотно корелював з розміром лівого шлуночка в діастолу, МММ<sub>266,282</sub> сечі - із загальним холестерином, часточками низької та дуже низької щільності та тригліцерідами, коефіцієнт ароматичності – з нітритами сечі. Інтегральний гематологічний ЯІІ був прямо пропорційний діастолічному тиску, а відношення лімфоцити/моноцити - систолічному. Відношення нейтрофілів до моноцитів та АСТ/тромбоцити корелювали з вмістом загального білірубіну; а гепатостеатозний індекс - з ліпопротеїдами високої густини та коефіцієнтом атерогенності.

**Висновок.** Пацієнти із супутнім метаболічно-асоційованим стеатозом печінки та високим рівнем СЕІ характеризувались метаболічними порушенням, а специфічні показники СЕІ корелювали з параметрами ліпідного обміну та гемодинаміки.

## MANIFESTATIONS OF ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME DEPENDING ON ITS ACTIVITY ACCORDING THE LEVEL OF MEDIUM-MASS MOLECULES

O.Y. Komarytsia, M.O. Kondratyuk, O.M. Radchenko

**Key words:** endogenous intoxication syndrome, medium mass molecules, steatohepatosis, hepato-steatosis index, urinary nitrites, leptin, arginine.

**Resume.** Substances of endogenous intoxication syndrome (EIS), which belong to medium-mass molecules (MMM), have cardiovascular toxicity; their content is increased in conditions of chronic heart failure. However, the influence of EIS activity has been studied not enough, which determined the relevance and expediency of our study.

**Aim.** In order to compare the laboratory-instrumental features of the course of

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 2 (110). P. 8-14.

*metabolically associated liver steatosis (LS) under the conditions of pronounced and insignificant activity of EIS, 19 patients (10 men, 9 women; average age 61,8 years) with coronary artery disease (CAD), atherosclerotic cardiosclerosis, HF of I-II FC and sonographically diagnosed LS were examined. Depending on the level of MMM, patients were divided into two groups with pronounced EIS (MMM >0,6 units) and moderate activity (MMM <0,6 units), which were identical in gender and age composition, hemodynamic indicators, body mass index and area body surface. Photometric determination of MMM total and at wave lengths of 238, 254, 266, 282 nm in blood and urine was carried out; determination of blood L-arginine and urine nitrites, leptin were provided; aromaticity coefficient 238/282, hepato-steatosis index, AST/platelet ratio, nuclear intoxication index (NII), the ratio of lymphocytes and neutrophils to monocytes were calculated. All results were calculated statistically, the level of significance was taken as  $p < 0.05$ .*

**The results.** Among the examined patients, 36.8% had high EIS activity (grades 2-3), and in 63.2% it was moderate (grade 1). Patients with pronounced EIS activity were characterized by hypoalbuminemia, dyslipidemia, low leptin content and higher arginine level, peripheral blood lymphopenia, and relative thinning of the heart walls. The content of  $MMM_{254,266,282}$  in blood was correlated with the size of the left ventricle in diastole,  $MMM_{266,282}$  in urine - with total cholesterol, low and very low density its particles and triglycerides, the aromaticity coefficient - with urinary nitrites. Integral hematological NII was directly proportional to diastolic pressure, and the lymphocyte/monocyte ratio - to systolic pressure. The ratio of neutrophils to monocytes and AST/platelets were correlated with the content of total bilirubin; and the hepato-steatosis index - with high-density lipoproteins and the coefficient of atherogenicity.

**Conclusion.** Patients with concomitant metabolic-associated steatosis of the liver and a high level of EIS were characterized by metabolic disorders. Specific indicators of EIS correlated with parameters of lipid metabolism and hemodynamics.

**Вступ.** Синдром ендогенної інтоксикації (СЕІ) зумовлений підвищенням вмісту звичайних чи новосинтезованих сполук запалення, окиснення, ендотеліальної, імунної та ендокринної дисфункцій, метаболізму усіх речовин [1]. Описано понад 500 молекул середньої маси (middle mass molecules, MMM) (46 натуральних продуктів та 359 їх похідних, 76 ненатуральних продуктів та 27 їх похідних), які включають пептиди, депсипептиди, макроліди, ліганди, цитокіни, адипокіни, гормони, ліпополісахариди бактерій, нуклеїнові кислоти, аденозинтрифосфат, мітохондріальні компоненти, малоновий альдегід, індоксилу сульфат, р-крезилу сульфат, гіпурова кислота, фактор некрозу пухлин –  $\alpha$  та прозапальні інтерлейкіни [2, 3, 4, 5]. Є повідомлення, що пасивне чи стимульоване вивільнення речовин СЕІ викликає асептичне запалення печінки з апоптозом чи навіть некрозом паренхімальних її клітин [6]. Речовини СЕІ мають кардіоваскулярну токсичність [5]. Їх вміст підвищений за умов хронічної серцевої недостатності, вони зумовлюють кардіометаболічні ускладнення у хворих на хронічну хворобу нирок [1,7]. Однак ефекти активації СЕІ вивчені недостатньо, що зумовило актуальність та доцільність нашого дослідження.

**Мета дослідження** - порівняти лабораторно-інструментальні особливості перебігу метаболічно-асоційованого стеатозу печінки (МАСП) за умов вираженої та незначної активності СЕІ.

**Матеріал і методи.** В амбулаторних умовах обстежено 19 пацієнтів (10 чол., 9 жін.; середній вік

61,8 р.) з ішемічною хворобою серця (ІХС), атеросклеротичним кардіосклерозом, СН I-II ФК та сонографічно діагностованим МАСП, які лікувались та обстежувались відповідно до Наказу МОЗ №152 від 2.6.2016 (УКПМД «Стабільна ішемічна хвороба серця») та Гельсінкської декларації прав людини. Залежно від рівня MMM пацієнти розподілені на групи з вираженим СЕІ (MMM >0,6 од.) та помірною активністю (MMM <0,6 од.), оскільки середнє значення у всіх пацієнтів становило  $0,63 \pm 0,06$  од. Групи були тотожні за гендерно-віковим складом, показниками гемодинаміки, індексом маси тіла та площею поверхні тіла (табл. 1).

Крім стандартних обстежень, проведено фотометричне визначення MMM загальних та на хвилях довжин 238, 254, 266, 282 нм у крові, та в сечі на хвилях 238, 254, 266, 282, 288, 310 нм; визначення L-аргініну крові в реакції з  $\alpha$ -нафтолом (норма 19,4-20,2 мкг/мл) та нітритів сечі (норма 0,75-0,95 мкмоль/л). Розраховано індексовані показники: індекс маси тіла (ІМТ) та площа поверхні; співвідношення молекул СЕІ на різних хвилях - коефіцієнт ароматичності 238/282 (норма 2,00-2,85), пептидно-нуклеотидний коефіцієнт 238/266 нм (норма 3,0-3,8), розподільний коефіцієнт 282/254 (норма 1,0-1,65); гепато-стеатозний індекс (ГСІ=  $8 \times (\text{АЛТ}/\text{АСТ}) + \text{ІМТ} + (2, \text{ якщо є гіперглікемія}) + (2 \text{ для жінок})$ ) [8]; відношення АСТ/тромбоцити [9]; коефіцієнт атерогенності; інтегральні гематологічні індекси – індекс реактивної відповіді нейтрофілів (ІРВН=  $(\text{Мі} + \text{Ю} + 1) \times \text{ПхС} / (\text{Лі} + \text{Б} + \text{М}) \times \text{Е}$ , де Мі-мієлоцити,

## Оригінальні дослідження

Ю-юні, П-паличкоядерні, С-сегментоядерні, Лі-лімфоцити, Б-базофіли, М-моноцити, Е-еозинофіли; лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛПІ=(4Мі+3Ю+2П+С)х (Плазмоцити+1)/(М+Лі)(Е+1); ядерний індекс інтоксикації (ЯПІ=(М+Ю+П)/С); показник інтоксикації (ПІ=(ЛПІ х Лейкоцити х

ШОЕ)/1000) [10]; індекс адаптації (ІА=Лі/С), відношення лімфоцитів та нейтрофілів до моноцитів (Лі/М; Н/М) [11]. Результати опрацьовані за допомогою програми Statistica 6.0, за поріг істотності прийнято  $p < 0,05$ .

Таблиця 1

**Клінічна характеристика пацієнтів з ІХС, атеросклеротичним кардіосклерозом та стеатозом печінки залежно від рівня молекул середньої маси**

Ознака, одиниці	МММ >0,6; n=7	МММ <0,6; n=12	p
Стать (чол./жін.,%)	43/67	58/42	>0,05
Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м <sup>2</sup>	35,57±4,75	40,47±4,99	>0,05
Площа поверхні тіла, м <sup>2</sup>	2,30±0,21	2,67±0,19	>0,05
Вік, років	64,00±6,30	60,58±4,91	>0,05
Артеріальний тиск сист., мм рт.ст.	146,43±14,00	154,58±8,52	>0,05
Артеріальний тиск діаст., мм рт.ст.	85,71±5,17	92,50±5,52	>0,05
Частота серцевих ударів/хв	83,00±5,13	78,67±2,83	>0,05

**Результати.** Серед амбулаторних пацієнтів з ІХС, атеросклеротичним кардіосклерозом та МАСП 36,8% мали високу активність СЕІ (2-3-го ступеня), а 63,2% - помірну (1-го ступеня). Хоча пацієнти були розподілені за вмістом МММ загальних, істотність різниці також збереглась за ступенем тяжкості СЕІ та

за вмістом молекул крові на усіх довжинах хвиль, тоді як у сечі спостерігалась вища екскреція лише МММ на найдовших хвилях (табл. 2), до яких відносяться ароматичні амінокислоти та продукти органічного походження.

Таблиця 2

**Активність специфічних показників ендogenous інтоксикації залежно від величини молекул середньої маси**

Показник, одиниці	МММ >0,6; n=7	МММ <0,6; n=12	p
МММ, од.екс.	0,93±0,09	0,45±0,03	<0,01
Важкість СЕІ, ступені	2,29±0,18	1,00±0,00	<0,01
238/282	2,12±0,36	2,15±0,32	>0,05
238/266	2,25±0,44	3,00±0,58	>0,05
280/250	0,90±0,05	0,88±0,11	>0,05
МММ 238 крові, од.екс.	1,95±0,48	0,65±0,24	<0,05
МММ 254 крові, од.екс.	0,94±0,11	0,26±0,05	<0,05
МММ 266 крові, од.екс.	0,82±0,10	0,23±0,05	<0,05
МММ 282 крові, од.екс.	0,87±0,12	0,26±0,07	<0,05
МММ 238 сечі, од.екс.	1,62±0,36	2,16±0,08	>0,05
МММ 254 сечі, од.екс.	1,53±0,34	2,02±0,06	>0,05
МММ 266 сечі, од.екс.	1,02±0,16	1,22±0,23	>0,05
МММ 282 сечі, од.екс.	0,63±0,08	1,08±0,29	>0,05
МММ 288 сечі, од.екс.	0,55±0,05	0,93±0,28	>0,05
МММ 310 сечі, од.екс.	0,32±0,09	0,13±0,04	=0,07

Проведено порівняння значень основних біохімічних (білковий, ліпідний, вуглеводний, пуриновий метаболізм, електроліти, розрахункові співвідношення тощо), специфічних (лептин, аргінін, нітрити сечі), гематологічних (загальний аналіз крові та інтегральні гематологічні індекси) та структурно-функціональних показників серця в осіб із високим та початковим ступенями СЕІ. Встановлено, що пацієнти з високою активністю СЕІ відрізнялись істотно нижчим вмістом альбумінів крові (39,99±1,70 проти 47,42±3,05 г/л,  $p < 0,05$ ), меншою кількістю антиатерогенного холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) (0,94±0,10 проти 1,23±0,12 ммоль/л,  $p < 0,05$ ), низьким вмістом лептину (4,84±3,0

проти 27,57±11,50 нг/мл,  $p = 0,07$ ) та вищим рівнем аргініну (15,05±3,42 проти 9,42±1,89 мкг/мл,  $p < 0,05$ ). Це супроводжувалось дизрегуляторними зсувами клітин периферичної крові (вища кількість сегментоядерних нейтрофілів та менший вміст еозинофілів, лімфопенія), що відобразилось у зменшенні індексу адаптації (Лі/С), зменшення якого <0,3 є критерієм несприятливої адаптаційної реакції стресу [11]. Структурно-функціональні відмінності серця стосувались не абсолютних, а розрахункових величин: у пацієнтів з високою активністю СЕІ спостерігалось стоншення відносних значень стінок лівого шлуночка та міжшлуночкової перегородки (табл. 3). Отже, пацієнти з ІХС, атеросклеротичним

кардіосклерозом та МАСП з вираженою активністю СЕІ характеризувались гіпоальбумінемією, дисліпідемією, низьким вмістом лептину та високим аргініном, лімфопенією периферичної крові,

формуванням адаптаційної реакції стресу та відносним стоншенням стінок серця, що можна вважати проявом гепатостеатоз-асоційованої кардіоміопатії [12].

Таблиця 3

**Істотні відмінності лабораторно-інструментальних та розрахункових показників залежно від активності синдрому ендогенної інтоксикації**

Показник, одиниці	МММ >60, n=7	МММ <60, n=12	p
<b>Біохімічні параметри</b>			
Альбумін, г/л	39,99±1,70	47,42±3,05	<0,05
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	0,94±0,10	1,23±0,12	<0,05
<b>Специфічні показники</b>			
Аргінін, мкг/мл	15,05±3,42	9,42±1,89	<0,05
Лептин, нг/мл	4,84±3,07	27,57±11,50	=0,07
<b>Периферична кров</b>			
Сегментоядерні, %	70,85±2,12	65,32±1,71	<0,05
Еозинофіли, %	1,00±0,41	2,43±0,54	<0,05
Лімфоцити, %	18,25±1,72	23,56±1,61	<0,05
<b>Індекси клітин крові</b>			
Лімф/сегментоядерні (ІА)	0,24±0,02	0,36±0,05	<0,05
<b>Структура серця</b>			
ВТСЛШ	0,50±0,03	0,63±0,03	<0,01
ВТМШП	0,51±0,00	0,60±0,04	<0,05

У пацієнтів з вираженим СЕІ проведений кореляційний аналіз між усіма вивченими показниками. Встановлено, що вміст МММ крові на хвилях 254, 266, 282 нм прямо істотно корелював з розміром лівого шлуночка в діастолу (табл. 4), тобто, збільшення СЕІ асоціювалося не лише зі стоншенням стінок, а й з розтягненням порожнини. Цікаво, що критерії виведення продуктів ендогенної інтоксикації на довгих хвилях (266 та 282 нм) корелювали з параметрами ліпідного метаболізму – загальним холестеринном (ЗХС), часточками низької (ХС-ЛПНЩ)

та дуже низької (ХС-ЛПДНЩ) щільності та тригліцеридами (табл. 4), тобто, можна думати, що ліпіди виявляються у складі МММ довгих хвиль. Коефіцієнт ароматичності (238/282) був обернено пропорційним кількості нітритів сечі, тобто зсув співвідношення у бік довгохвильових ароматичних складових, які, як ми тільки показали, містять і продукти ліпідного метаболізму, буде супроводжуватись зменшенням коефіцієнта та збільшенням нітритів сечі.

Таблиця 4

**Істотні кореляції показників інтоксикації та розрахункових і біохімічних параметрів у пацієнтів з високою активністю ендогенної інтоксикації**

Група	Складова	Складова	t	r	p
Специфічні параметри інтоксикації	МММ <sub>254</sub> крові	КДР ЛШ	2,52	0,99	<0,05
	МММ <sub>266</sub> крові	КДР ЛШ	2,08	0,97	<0,05
	МММ <sub>282</sub> крові	КДР ЛШ	2,04	0,97	<0,05
	238/282	Нітрити сечі	-2,18	-0,98	<0,05
	МММ <sub>266</sub> сечі	ЗХС	4,75	0,99	<0,01
	МММ <sub>266</sub> сечі	ХС-ЛПНЩ	2,44	0,97	<0,05
	МММ <sub>282</sub> сечі	ХС-ЛПДНЩ	2,11	0,97	<0,05
Інтегральні гематологічні індекси	МММ <sub>282</sub> сечі	Тригліцериди	2,07	0,97	<0,05
	Лімфоцити/моноцити	Систол. артер. тиск	-2,02	-0,82	<0,05
	ЯП	Діастол. артер. тиск	2,28	0,98	<0,05
	Нейтрофіли/моноцити	Білірубін загальний	2,46	0,98	<0,05
Індекси стеатозу	ЛШ	АСТ	3,60	0,99	<0,01
	ГСІ	ХС-ЛПВЩ	-2,61	-0,86	<0,05
	ГСІ	Коеф. Атерогенності	2,49	0,85	<0,05
	АСТ/Тромб	Лімфоцити крові	2,69	0,96	<0,05
	АСТ/Тромб	Загальний фібриноген	2,04	0,89	<0,05
Біохімічні показники	АСТ/Тромб	Білірубін загальний	2,15	0,91	<0,05
	АСТ	Гемоглобін	2,54	0,85	<0,05
	Тригліцериди	Альбумін	2,11	0,78	<0,05

## Оригінальні дослідження

Інтегральний гематологічний інтоксикаційний ЯП був прямо пропорційний діастолічному тиску, а відношення клітин крові Лі/М зменшувалось за умов систолічної гіпертензії. Відношення нейтрофілів до моноцитів прямо корелювало з вмістом загального білірубину, як і індекс стеатозу печінки (АСТ/тромбоцити), який також був прямо пропорційним кількості лімфоцитів крові, загальному фібриногену та загальному білірубину. Інший критерій МАСП – збільшений гепатостеатозний індекс (ГСІ) – істотно асоціювався зі зменшенням антиатерогенного холестерину ліпопротеїдів високої щільності та збільшенням коефіцієнта атерогенності (табл. 4).

**Обговорення.** Отже, пацієнти з ІХС, атеросклеротичним кардіосклерозом та МАСП з вираженою активністю СЕІ характеризувались гіпоальбумінемією, дисліпідемією, низьким вмістом лептину (при відсутності різниці за індексом маси тіла) та вищим у межах норми L-аргініном крові, лімфопенією периферичної крові, формуванням несприятливої реакції стресу та відносним стоншенням стінок серця і розтягненням лівого шлуночка. Такі зміни структури серця можна розцінювати як прояви гепатостеатоз-асоційованої кардіоміопатії. У літературі описана експериментальна стеатогепатит-асоційована кардіоміопатія, яка проявлялась відкладеннями холестерину в міокарді та концентричною гіпертрофією [12]. Її механізми спільні з механізмами жирової хвороби печінки: хронічне запалення, гіперліпідемія, інсулінорезистентність, окисний стрес, дисбіоз кишок та генетична схильність [13]. На нашу думку, МАСП як перша стадія жирової хвороби печінки, також зумовлений тими ж механізмами, тому за умов високої активності СЕІ при ньому розвивається гепатостеатоз-асоційована кардіоміопатія зі схильністю до дилатації як прояв міжорганної взаємодії.

Про низький вміст лептину даних в літературі є небагато. Вміст лептину менше 5 нг/мл був істотним предиктором синдрому нічного апное в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, а також предиктором поганого 3-місячного прогнозу в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу після ішемічного інсульту [14,15]. Крім того, в експерименті лептин покращував гемодинаміку у щурів при

кардіальній ішемії-реперфузії, зменшував вивільнення та кількість серцевих та сироваткових прозапальних факторів, підвищував експресію *PI3k*, *AKT* та *NFκB* та зменшував вираженість запалення, тому таку малу кількість лептину в пацієнтів з ІХС, атеросклеротичним кардіосклерозом, за умов МАСП, вираженого СЕІ та ожиріння (ІМТ 35,57 кг/м<sup>2</sup>) можна вважати несприятливим фактором [16].

Як функціональна амінокислота, аргінін бере участь не лише в синтезі білків, а й у продукції вазорелаксанту оксиду азоту, креатиніну, пригнічує протеоліз та автофагію, збільшує клітинну міграцію [17], однак його зростання може мати нейротоксичний ефект [18]. У пацієнтів з вираженим СЕІ його кількість відповідала нормі.

До критеріїв ендогенної інтоксикації відноситься також збільшення загального білірубину крові, що в нашому дослідженні асоціювалось із маркером гепатозу АСТ/тромбоцити та співвідношенням нейтрофілів та моноцитів. У літературі описана пряма асоціація збільшення білірубину крові та підвищення вмісту нітритів сечі, які вказують на ендогенну інтоксикацію, окисний стрес, ендотеліальну дисфункцію та погіршення перебігу будь-якої патології [19,20].

**Висновки.** 1) Серед амбулаторних пацієнтів з ІХС, атеросклеротичним кардіосклерозом та МАСП 36,8% мали високу активність СЕІ (2-3-го ступеня), а 63,2% - помірну (1-го ступеня). 2) Пацієнти з вираженою активністю СЕІ характеризувались гіпоальбумінемією, дисліпідемією, низьким вмістом лептину та вищим аргініном, лімфопенією периферичної крові, формуванням адаптаційної реакції стресу та відносним стоншенням стінок серця. 3) Вміст МММ<sub>254,266,282</sub> крові істотно корелював з розміром лівого шлуночка в діастолу, МММ<sub>266,282</sub> сечі - із загальним холестерином, часточками низької та дуже низької щільності та тригліцидами, коефіцієнт ароматичності – з нітритами сечі. Інтегральний гематологічний ЯП був прямо пропорційний діастолічному тиску, а відношення Лі/М - систолічному. Відношення нейтрофілів до моноцитів та АСТ/тромбоцити корелювали з вмістом загального білірубину; а гепатостеатозний індекс - із ліпопротеїдами високої густини та коефіцієнтом атерогенності.

## Список літератури

1. Kondratyuk MO, Sorokopud OO, Stril'chuk LM, Zhakun IB, Slaba OR, Besh OM, et al. Chronic heart failure course prognosis depending on body weight and endogenous intoxication syndrome. *Wiad Lek.* 2019;72(4):527-31.
2. Matsuda N, Hattori Y, Sakuraya F, Kobayashi M, Zhang XH, Kemmotsu O, et al. Hemodynamic significance of histamine synthesis and histamine H<sub>1</sub>- and H<sub>2</sub>-receptor gene expression during endotoxemia. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2002;366(6):513-21.
3. Wolley M, Jardine M, Hutchison CA. Exploring the Clinical Relevance of Providing Increased Removal of Large Middle Molecules. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(5):805-14. DOI: 10.2215/CJN.10110917.
4. Miyachi H, Kanamitsu K, Ishii M, Watanabe E, Katsuyama A, Otsuguro S, et al. Structure, solubility, and permeability relationships in a diverse middle molecule library. *Bioorg Med Chem Lett.* 2021;37:127847. DOI: 10.1016/j.bmcl.2021.127847.
5. Lim YJ, Sidor NA, Tonial NC, Che A, Urquhart BL. Uremic Toxins in the Progression of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Targets. *Toxins (Basel).* 2021;13(2):142. DOI: 10.3390/toxins13020142.
6. Mihm S. Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs): Molecular Triggers for Sterile Inflammation in the Liver. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):3104. DOI: 10.3390/ijms19103104.
7. Chmielewski M, Cohen G, Wiecek A, Jesús Carrero J. The peptidic middle molecules: is molecular weight doing the trick? *Semin Nephrol.* 2014;34(2):118-34. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2014.02.005.

8. Lee J, Kim D, Kim H, Lee C, Yang J, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2010;42(7):503-8.
9. De Matteis C, Cariello M, Graziano G, Battaglia S, Suppressa P, Piazzolla G, et al. AST to Platelet Ratio Index (APRI) is an easy-to-use predictor score for cardiovascular risk in metabolic subjects. *Sci Rep.* 2021 Jul 21;11(1):14834. DOI: 10.1038/s41598-021-94277-3.
10. Стрільчук ЛМ, Кондратюк МО. Активність синдрому ендогенної інтоксикації при біліарній автономній вісцеро-вісцеральній кардіонейропатії. *Східноукраїнський медичний журнал.* 2021;9(2):151-56.
11. Радченко ОМ, Філіпчук АЛ, Комариця ОЙ, Пилипів ЛІ, Гута РР. Інтегральні гематологічні індекси у діагностиці та прогнозуванні перебігу внутрішніх хвороб. Львів: Простір-М; 2021. 127 с.
12. Kanno K, Koseki M, Chang J, Saga A, Inui H, Okada T, et al. Pemafibrate suppresses NLRP3 inflammasome activation in the liver and heart in a novel mouse model of steatohepatitis-related cardiomyopathy. *Sci Rep.* 2022;12(1):2996. DOI: 10.1038/s41598-022-06542-8.
13. Njoku DB, Schilling JD, Finck BN. Mechanisms of nonalcoholic steatohepatitis-associated cardiomyopathy: key roles for liver-heart crosstalk. *Curr Opin Lipidol.* 2022;33(5):295-99. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000845.
14. Cundrle I Jr, Somers VK, Singh P, Johnson BD, Scott CG, Olson LJ. Low leptin concentration may identify heart failure patients with central sleep apnea. *J Sleep Res.* 2018;27(2):240-43. DOI: 10.1111/jsr.12574.
15. Zou Y, Hu L, Zou W, Li H. Association of Low Leptin with Poor 3-Month Prognosis in Ischemic Stroke Patients with Type 2 Diabetes. *Clin Interv Aging.* 2020;15:2353-61. DOI: 10.2147/CIA.S27953.
16. Xu S, Tao D. Leptin Alleviates Inflammatory Response in Myocardial Ischemia Reperfusion Injury Dis Markers. 2022;2022:8707061. DOI: 10.1155/2022/8707061.
17. Wu G, Meininger CJ, McNeal CJ, Bazer FW, Rhoads JM. Role of L-Arginine in Nitric Oxide Synthesis and Health in Humans. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1332:167-87. DOI: 10.1007/978-3-030-74180-8\_10.
18. Ijomone OM, Aluko OM, Okoh COA, Ebokaiwe AP. Nω-nitro-L-arginine, a nitric oxide synthase inhibitor, attenuates nickel-induced neurotoxicity. *Drug Chem Toxicol.* 2022;45(5):2202-11. DOI: 10.1080/01480545.2021.1917382.
19. Watts S, Bryan D, Marill K. Is there a link between hyperbilirubinemia and elevated urine nitrite. *Am J Emerg Med.* 2007;25(1):10-4. DOI: 10.1016/j.ajem.2006.07.002.
20. Ellis G, Adatia I, Yazdanpanah M, Makela SK. Nitrite and nitrate analyses: a clinical biochemistry perspective. *Clin Biochem.* 1998;31(4):195-220. DOI: 10.1016/s0009-9120(98)00015-0.

#### References

1. Kondratyuk MO, Sorokopud OO, Stril'chuk LM, Zhakun IB, Slaba OR, Besh OM, et al. Chronic heart failure course prognosis depending on body weight and endogenous intoxication syndrome. *Wiad Lek.* 2019;72(4):527-31.
2. Matsuda N, Hattori Y, Sakuraya F, Kobayashi M, Zhang XH, Kemmotsu O, et al. Hemodynamic significance of histamine synthesis and histamine H<sub>1</sub>- and H<sub>2</sub>-receptor gene expression during endotoxemia. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2002;366(6):513-21. doi: 10.1007/s00210-002-0651-x.
3. Wolley M, Jardine M, Hutchison CA. Exploring the Clinical Relevance of Providing Increased Removal of Large Middle Molecules. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(5):805-14. DOI: 10.2215/CJN.10110917.
4. Miyachi H, Kanamitsu K, Ishii M, Watanabe E, Katsuyama A, Otsuguro S, et al. Structure, solubility, and permeability relationships in a diverse middle molecule library. *Bioorg Med Chem Lett.* 2021;37:127847. DOI: 10.1016/j.bmcl.2021.127847.
5. Lim YJ, Sidor NA, Tonial NC, Che A, Urquhart BL. Uremic Toxins in the Progression of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Targets. *Toxins (Basel).* 2021;13(2):142. DOI 10.3390/toxins13020142.
6. Mihm S. Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs): Molecular Triggers for Sterile Inflammation in the Liver. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):3104. DOI: 10.3390/ijms19103104.
7. Chmielewski M, Cohen G, Wiecek A, Jesús Carrero J. The peptidic middle molecules: is molecular weight doing the trick? *Semin Nephrol.* 2014;34(2):118-34. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2014.02.005.
8. Lee J, Kim D, Kim H, Lee C, Yang J, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2010;42(7):503-8. doi: 10.1016/j.dld.2009.08.002.
9. De Matteis C, Cariello M, Graziano G, Battaglia S, Suppressa P, Piazzolla G, et al. AST to Platelet Ratio Index (APRI) is an easy-to-use predictor score for cardiovascular risk in metabolic subjects. *Sci Rep.* 2021 Jul 21;11(1):14834. DOI: 10.1038/s41598-021-94277-3.
10. Stril'chuk LM, Kondratiuk MO. Aktyvnist' syndromu endohennoi intoksykatsii pry biliarnii avtonomnii vistsero-vistseral'nii kardioneiropatii [Activity of endogenous intoxication syndrome in biliary autonomic viscero-visceral cardioneuropathy]. *Shkhdnoukrains'kyi medychnyi zhurnal.* 2021;9(2):151-56. (in Ukrainian).
11. Radchenko OM, Filipiuk AL, Komarytsia OI, Pylypiv LI, Huta RR. Intehral'ni hematolohichni indeksy u diahnostytsi ta prohnozuvanni perebihu vnutrishnikh khvorob [Integral hematological indices in the diagnosis and prognosis of the course of internal diseases]. *Lviv: Prostir-M;* 2021. 127 p. (in Ukrainian).
12. Kanno K, Koseki M, Chang J, Saga A, Inui H, Okada T, et al. Pemafibrate suppresses NLRP3 inflammasome activation in the liver and heart in a novel mouse model of steatohepatitis-related cardiomyopathy *Sci Rep.* 2022;12(1):2996. DOI: 10.1038/s41598-022-06542-8.
13. Njoku DB, Schilling JD, Finck BN. Mechanisms of nonalcoholic steatohepatitis-associated cardiomyopathy: key roles for liver-heart crosstalk. *Curr Opin Lipidol.* 2022;33(5):295-99. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000845.
14. Cundrle I Jr, Somers VK, Singh P, Johnson BD, Scott CG, Olson LJ. Low leptin concentration may identify heart failure patients with central sleep apnea *J Sleep Res.* 2018;27(2):240-43. DOI: 10.1111/jsr.12574.
15. Zou Y, Hu L, Zou W, Li H. Association of Low Leptin with Poor 3-Month Prognosis in Ischemic Stroke Patients with Type 2 Diabetes *Clin Interv Aging.* 2020;15:2353-61. DOI: 10.2147/CIA.S27953.
16. Xu S, Tao D. Leptin Alleviates Inflammatory Response in Myocardial Ischemia Reperfusion Injury. *Dis Markers.*

**Оригінальні дослідження**

---

2022;2022:8707061. DOI: 10.1155/2022/8707061.

17. Wu G, Meininger CJ, McNeal CJ, Bazer FW, Rhoads JM. Role of L-Arginine in Nitric Oxide Synthesis and Health in Humans. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1332:167-87. DOI: 10.1007/978-3-030-74180-8\_10.

18. Ijomone OM, Aluko OM, Okoh COA, Ebokaiwe AP. Nω-nitro-L-arginine, a nitric oxide synthase inhibitor, attenuates nickel-induced neurotoxicity. *Drug Chem Toxicol.* 2022;45(5):2202-11. DOI: 10.1080/01480545.2021.1917382.

19. Watts S, Bryan D, Marill K. Is there a link between hyperbilirubinemia and elevated urine nitrite. *Am J Emerg Med.* 2007;25(1):10-4. DOI: 10.1016/j.ajem.2006.07.002.

Ellis G, Adatia I, Yazdanpanah M, Makela SK. Nitrite and nitrate analyses: a clinical biochemistry perspective. *Clin Biochem.* 1998;31(4):195-220. DOI: 10.1016/s0009-9120(98)00015-0.

**Відомості про авторів**

**Комариця О.Й.** – канд. мед. наук, доцент, завідувач кафедри внутрішньої медицини №2, ЛНМУ імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. ORCID ID: 0000-0002-5822-8281

**Кондратюк М.О.** - канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини №2, ЛНМУ імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. ORCID ID: 0000-0001-6707-4029

**Радченко О.М.** – д-р мед. наук, професор кафедри внутрішньої медицини №2, ЛНМУ імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. ORCID ID: 0000-0003-1108-963X

**Information about the authors**

**Komarytsia O.Y.** – Candidate of Medical Sciences, Associated Professor, Head of the Department of Internal Medicine №2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-5822-8281

**Kondratyuk M.O.** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Internal Medicine №2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0001-6707-4029

**Radchenko O.M.** - PhD, Prof., Department of Internal Medicine №2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0003-1108-963X

*Надійшла до редакції 11.05.24*

*Рецензент – проф. Федів О.І.*

*© О.Й. Комариця, М.О. Кондратюк, О.М. Радченко, 2024*