

Abstract

Larysa M. Strilchuk

Department of Therapy No. 1,
Medical Diagnostics and
Hematology and Transfusiology,
Lviv Danylo Halytsky National
Medical University, Lviv, Ukraine;

Marta O. Kondratyuk

Department of Internal Medicine
No. 2, Lviv Danylo Halytsky
National Medical University, Lviv,
Ukraine

**ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME ACTIVITY IN
BILIARY AUTONOMIC VISCERO-VISCERAL
CARDIONEUROPATHY**

Toxic excess of biologically active substances named middle molecules (MM), which include byproducts of normal and altered metabolism, products of inflammation and oxidation, bacterial remnants, antibodies and immunoactive substances, plays an important role in pathogenesis of gallbladder diseases and biliary autonomous viscero-visceral cardioneuropathy (BAVVCNP). In order to assess activity of the endogenous intoxication syndrome secondary to BAVVCNP, we examined 20 patients with coronary heart disease to determine the levels of MM in the blood (total and at 238, 254, 266, and 280 nm waves); the levels of MM in urine (at 238, 254, 266, 282, 288, and 310 nm waves) with calculation of aromaticity index (MM 238/280), peptide-nucleotide index (MM 238/266), distribution index (MM 280/254), and L-arginine, and nitrites of the urine. The results were statistically processed.

It was revealed that in case of BAVVCNP the severity of the endogenous intoxication syndrome was higher for all specific parameters of endotoxiosis, and especially for the total level of MM in blood (0.77 ± 0.13 units vs. 0.46 ± 0.13 units, $p = 0.08$), the MM level at 238 nm wave (1.53 ± 0.55 vs. 0.49 ± 0.06 , $p = 0.08$) and hydrophilic MM level in the urine at 288 nm long waves (0.72 ± 0.12 vs. 0.40 ± 0.11 , $p = 0.05$) and 310 nm (0.27 ± 0.08 vs. 0.10 ± 0.03 , $p < 0.05$). According to the literature, this may indicate an increase in levels of cholecystokinin, leptin, endothelin, proinflammatory interleukins and tumor necrosis factor α . According to the correlation analysis, activation of endogenous intoxication syndrome was associated with lipid distress syndrome, increased leptin content and accelerated renal filtration.

Key words: gallbladder diseases, biliary autonomous viscero-visceral cardioneuropathy, endogenous intoxication syndrome, middle molecules.

Corresponding author:

Larysa M. Strilchuk, Department of Therapy No. 1, Medical Diagnostics and Hematology and Transfusiology,
Lviv Danylo Halytsky National Medical University, Lviv, Ukraine

larysa.stril4uk@ukr.net

Резюме**Лариса М. Стрільчук***Кафедра терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна;***Марта О. Кондратюк,***Кафедра внутрішньої медицини №2, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна***АКТИВНІСТЬ СИНДРОМУ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ БІЛІАРНІЙ АВТОНОМНІЙ ВІСЦЕРО-ВІСЦЕРАЛЬНІЙ КАРДІОНЕЙРОПАТІЇ**

У патогенезі уражень жовчного міхура (ЖМ) та біліарної автономної вісцero-вісцеральної кардіонейропатії (БАВВКНП) відіграє роль токсичний надлишок біологічно активних речовин середньої молекулярної маси (МСМ), до яких належать речовини нормального та зміненого метаболізму, продукти запалення та окиснення, бактеріальні рештки, антитіла та імуноактивні речовини. З метою оцінки активності синдрому ендogenous інтоксикації за умов БАВВКНП обстежено 20 пацієнтів з ішемічною хворобою серця з визначенням рівнів МСМ у крові (загального та на хвилях довжиною 238, 254, 266, 280 нм); МСМ сечі на хвилях 238, 254, 266, 282, 288, 310 нм з розрахунком коефіцієнтів ароматичності (МСМ 238/280), пептидно-нуклеотидного (МСМ 238/266), розподільного (МСМ 280/254), L-аргініну та нітритів сечі. Результати опрацьовані статистично.

Встановлено, що за умов БАВВКНП вираженість синдрому ендogenous інтоксикації була вищою за усіма специфічними параметрами ендотоксикозу, а особливо за загальним рівнем МСМ крові ($0,77 \pm 0,13$ од. проти $0,46 \pm 0,13$ од., $p = 0,08$), рівнем на хвилі 238 нм ($1,53 \pm 0,55$ проти $0,49 \pm 0,06$, $p = 0,08$) та гідрофільними МСМ сечі на довгих хвилях 288 нм ($0,72 \pm 0,12$ проти $0,40 \pm 0,11$, $p = 0,05$) та 310 нм ($0,27 \pm 0,08$ проти $0,10 \pm 0,03$, $p < 0,05$). За даними літератури, це може вказувати на зростання рівнів холецистокініну, лептину, ендотеліну, прозапальних інтерлейкінів та фактору некрозу пухлин α . За кореляційним аналізом, активація синдрому ендogenous інтоксикації асоціювалась з ліпідним дистрес-синдромом, зростанням вмісту лептину та пришвидшенням ниркової фільтрації.

Ключові слова: ураження жовчного міхура, біліарна автономна вісцero-вісцеральна кардіонейропатія, синдром ендogenous інтоксикації, молекули середньої маси.

Автор, відповідальний за листування:

Лариса М. Стрільчук, кафедра терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

larysa.stril4uk@ukr.net

How to cite/ Як цитувати статтю: Strilchuk LM, Kondratyuk MO. [Endogenous intoxication syndrome activity in biliary autonomic viscero-visceral cardioneuropathy]. *EUMJ*. 2021;9(2):

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(2\)](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(2)):

Introduction/Вступ

У патогенезі багатьох хвороб вагому роль відіграє токсичний надлишок біологічно активних речовин середньої молекулярної маси (МСМ), тобто, 300–5000 дальтон, у тому числі і продуктів нормального метаболізму (піруват, лактат, креатинін, сечовина, холестерин, глюкоза) і регуляторних систем організму (гормони, біогенні

аміни, медіатори запалення, зсідання та окиснення, оксид азоту, антитіла та імунні комплекси), і продуктів порушеного метаболізму (альдегіди, кетони, карбонові кислоти) чи деградації чужорідних елементів (ліпополісахариди бактерій, гліко- та ліпопротеїни, фосфоліпіди) [1]. Ці токсичні речовини можуть блокувати рецептори клітин, змінювати проникність клітинних мем-

бран [2] і впливати на метаболізм та процеси запалення, зсідання, окиснення, глюкуронізації, що проявляється поглибленням патологічного процесу [1] та неспецифічними клінічними ознаками [3]. Токсичні речовини метаболізуються переважно у печінці з утворенням ліпофільних та гідрофільних похідних та виводяться з жовчу або через нирки. Тому стан жовчовивідної системи та жовчевого міхура (ЖМ) зокрема відіграє провідну роль у вираженості синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ).

Відомо, що продукти ендотоксикозу середньої маси відповідальні за розвиток кардіометаболічних ускладнень, зокрема у пацієнтів з хронічною хворобою нирок [4, 1] та пов'язані з рівнем загальної та кардіоваскулярної летальності в онкологічних хворих [5], що деякі науковці пояснюють зміною експресії рецепторів до гістаміну зокрема [6]. Однак, ймовірно причинне

значення СЕІ у патогенезі уражень серця за умов біліарних порушень (біліарна автономна вісцero-вісцеральна кардіонейропатія, БАВВКНП) вивчене недостатньо, що зумовило доцільність та актуальність нашого дослідження.

Мета: оцінити активність СЕІ у пацієнтів з БАВВКНП серед осіб з ішемічною хворобою серця (ІХС).

Матеріали та методи. 20 пацієнтів з стабільними формами ІХС було поділено на співставні за віком, статтю, масою тіла та гемодинамічними параметрами групи з інтактним ЖМ та БАВВКНП (табл. 1). Критеріями БАВВКНП виступали сонографічно верифіковані зміни ЖМ (сладж, холестероз та поліпи ЖМ, деформації та перегин тіла, деформації шийки та ознаки холециститу, холелітіаз) та відповідні клінічні прояви (тахікардія, аритмія, мовчазні напади стенокардії).

Таблиця 1 – Клінічна характеристика обстежених пацієнтів (усі $p > 0,05$)

Ознака	Інтактний ЖМ	БАВВКНП
Стать (зашифровано як чоловіча – 1, жіноча – 2)	1,12 ± 0,12	1,50 ± 0,19
Чоловіки, n/%	7/87,50 ± 11,69%	4/50,00 ± 17,68%
Жінки, n/%	1/12,50 ± 11,69%	4/50,00 ± 17,68%
Вік, р.	74,00 ± 4,30	59,75 ± 6,22
Індекс маси тіла	29,32 ± 3,40	33,65 ± 5,91
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	148,75 ± 7,66	146,82 ± 9,01
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	93,25 ± 7,22	95,62 ± 6,08
Частота серцевих скорочень, уд/хв	84,12 ± 7,45	84,12 ± 6,06

діагностику та лікування пацієнтів було проведено за Наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 (Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»). Оцінку вираженості СЕІ було проведено за рівнем МСМ у крові за Н. Й. Габріелян (1980), загального рівня МСМ (норма 0,22–0,26 од.) та спектрофотометрично на хвилях довжиною 238, 254, 266, 280 нм та за вмістом гідрофільних МСМ сечі за М.Я. Малаховою (1995) на хвилях 238, 254, 266, 282, 288, 310 нм з розрахунком коефіцієнтів ароматичності (МСМ 238/282, норма 1,75–2,85), пептидно-нуклеотидного (МСМ 238/266, норма 3,00–3,78) і розподільного (МСМ 280/254, норма 1,01–1,63) за В.В. Чаленко (1991). L-аргінін сироватки визначали за А.Н.Майстером–А.Н.Філіповичем (1975) у реакції з α -нафтолом (норма 19,44–20,24 мкг/мл), нітриту сечі - за фотометричним

методом І.М. Коренмана (1975) (норма 0,77–0,93 мкмоль/л); ступінь тяжкості СЕІ встановлювали за МСМ загальним (легкий: 0–0,60 од.; середній: 0,61–1,00 од.; виражений: > 1,0 од.). Визначалися також показники біохімічного аналізу крові: загальний холестерин та його фракції (ферментативним методом), сечовина (уреазним методом), креатинін (за реакцією Яффе), а також рівень лептину (за імуноферментним аналізом); розраховувалась швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ. Результати було опрацьовано статистично з визначенням критерію Стьюдента, кореляційні зв'язки оцінено за Спірменом, за рівень істотності прийнято $p < 0,05$.

Результати. Встановлено, що, хоча за рівнями сечовини та креатиніну не було виявлено відхилень від значень норми, за загальним вмістом МСМ можна діагностувати наявність вира-

женого (МСМ > 1,0 при нормі 0,22–0,26 од.) СЕІ (табл. 2), причому практично усі визначені параметри у пацієнтів з БАВВКНП були більшими (рис. 1). Особливо це стосувалось вмісту МСМ у крові, кількість яких серед пацієнтів з БАВВКНП була збільшена більше ніж у два рази, зокрема, МСМ загальних та МСМ на хвилі 238 нм. Що стосується вмісту гідрофільних

МСМ у сечі, то за умов уражень ЖМ та розвитку БАВВКНП фіксувався найбільший приріст цих речовин у спектрі більших довжин хвиль з досягненням статистичної значущості на хвилях 288 нм та 310 нм (табл. 2, рис. 1). За іншими показниками рівня статистичної значущості досягнуто не було, що, імовірно, є наслідком малої кількості пацієнтів.

Таблиця 2 – Параметри синдрому ендогенної інтоксикації

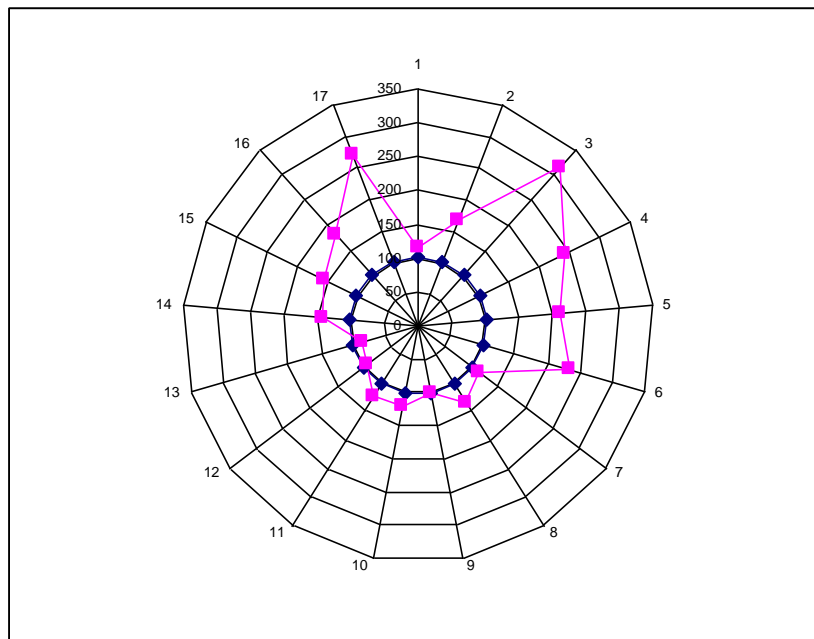
Показник, одиниці виміру	Інтактний ЖМ	БАВВКНП	p
Ступінь тяжкості СЕІ за МСМ загальним	1,62 ± 0,18	1,87 ± 0,23	> 0,05
МСМ загальні, од.	0,46 ± 0,13	0,77 ± 0,13	0,08
238/кров, од.	0,49 ± 0,06	1,53 ± 0,55	0,08
254/кров, од.	0,27 ± 0,04	0,65 ± 0,24	> 0,05
266/кров, од.	0,24 ± 0,04	0,50 ± 0,17	> 0,05
282/кров, од.	0,22 ± 0,03	0,51 ± 0,16	> 0,05
Відношення 238/282	2,30 ± 0,30	2,57 ± 0,53	> 0,05
Відношення 238/266	2,12 ± 0,31	2,85 ± 0,82	> 0,05
Відношення 280/254	0,84 ± 0,05	0,85 ± 0,12	> 0,05
L-аргінін, мкг/мл	8,47 ± 1,10	10,15 ± 2,16	> 0,05
Нітрити сечі, мкмоль/л	0,46 ± 0,13	0,53 ± 0,20	> 0,05
238/сеча, од.	1,87 ± 0,21	1,75 ± 0,38	> 0,05
254/сеча, од.	1,84 ± 0,11	1,57 ± 0,39	> 0,05
266/сеча, од.	0,82 ± 0,11	1,15 ± 0,19	> 0,05
282/сеча, од.	0,52 ± 0,13	0,81 ± 0,15	> 0,05
288/сеча, од.	0,40 ± 0,11	0,72 ± 0,12	= 0,05
310/сеча, од.	0,10 ± 0,03	0,27 ± 0,08	< 0,05

Вищими на 20–30 % за умов БАВВКНП були пептидно-нуклеотидний коефіцієнт МСМ та рівні прямого попередника оксиду азоту (NO) L-аргініну крові та кінцевого продукту обміну NO – нітритів сечі (табл. 2, рис.1), величини яких, проте, відповідали нормативним значенням. Отже, метаболізм NO за умов БАВВКНП був дещо інтенсивнішим. Відмінність між групами була практично відсутня за розподільним коефіцієнтом 280/254, (норма 1,01–1,63), який свідчить про незалежність співвідношення бактерійного і продукційного компонентів ендотоксикозу від стану ЖМ та наявності автономної кардіоміопатії. Також за умов БАВВКНП вміст гідрофільних МСМ сечі на коротких хвилях був на 5–6 % нижчим за пацієнтів з інтактним ЖМ.

За кореляційним аналізом, активація СЕІ асоціювалась з ліпідним дистрес-синдромом, зростанням вмісту лептину та пришвидшенням ниркової фільтрації, оскільки важкість СЕІ исто-

тно корелювала з лептином ($r = 0,87$), нітрити сечі – з вмістом загального холестерину, тригліцидами та холестерином ліпопротеїнів дуже низької щільності ($r = 0,99$, $r = 0,98$, $r = 0,98$), а пептидно-нуклеотидний коефіцієнт 238/260 – з швидкістю клубочкової фільтрації ($r = 0,99$), усі $p < 0,05$.

Обговорення. Таким чином, порушення виведення жовчі і розвиток БАВВКНП супроводжуються вищими рівнями МСМ у крові на всіх довжинах. Нирки краще виводять довгохвильові МСМ, тоді як короткохвильові, ймовірно, більше затримуються в організмі. Зростання вмісту МСМ має значення не тільки для проявів ендотоксикозу, а й для порушень багатьох регуляторних процесів. Важливо, що до МСМ належать регуляторні пептиди холецистокінін, лептин та ендотелін і деякі прозапальні цитокіни (інтерлейкіни-1 β та -6, фактор некрозу пухлин α) [7].



- 1- Важкість СЕІ
- 2- МСМ загальні
- 3- 238/кров
- 4- 254/кров
- 5- 266/кров
- 6- 282/кров
- 7- 238/282
- 8- 238/266
- 9- 280/254
- 10- L-аргінін
- 11- Нітриди сечі
- 12- 238/сеча
- 13- 254/сеча
- 14- 266/сеча
- 15- 282/сеча
- 16- 288/сеча
- 17- 310/сеча

Рисунок 1 – Вираженість синдрому ендогенної інтоксикації у пацієнтів з біліарною автономною вісцеро-вісцеральною кардіонейропатією (за 100% прийняті значення пацієнтів з інтактним ЖМ)

Зростання холецистокініну може свідчити про зменшення чутливості до нього з порушенням рухомості ЖМ, що, за даними літератури, може виникати за умов гіпертригліцеридемії і є фактором ризику холелітіазу [8]. Тому зростання МСМ за умов БАВВКНП може вказувати на зростання СЕІ та паралельні процеси порушення рухомості ЖМ нейроендокринного генезу, активацію запалення та ендотеліальну адгезію.

Крім цього, до групи МСМ відноситься ще низка речовин - адреномедулін, передсердний натрій-уретичний пептид, β 2-мікроглобулін, β -ендорфін, протеїн клітин Клара, фактор комплексу D, цистатин, білок, що пригнічує дегрануляцію, δ -пептид, що індукує мозкову хвилю, гіалуронова кислота, легкі ланцюги імуноглобулінів- λ , метіонін-енкефалін, нейропептид Y, паратгормон, ретинол-зв'язувальний пептид [7], роль яких ще потребує вивчення.

Conclusions/Висновки

За умов БАВВКНП вираженість СЕІ є вищою за усіма специфічними параметрами ендотоксикозу, а особливо за загальним рівнем МСМ крові, рівнем на хвилі 238 нм та гідрофільними МСМ сечі на довгих хвилях 288 нм та 310 нм. За даними Vanholder R. та співавт. [7], це може вказувати на зростання рівнів холецис-

токініну, лептину, ендотеліну та прозапальних інтерлейкінів- 1β та -6, а також фактору некрозу пухлин α . За кореляційним аналізом, активація СЕІ асоціювалась з ліпідним дистрес-синдромом, зростанням вмісту лептину та пришвидшенням ниркової фільтрації.

Prospects for future research/Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень включають визначення нозологічних особливостей активності СЕІ, а також проведення аналогічного аналізу для більшої кількості пацієнтів.

References/Список літератури

1. Kondratyuk MO, Sorokopud OO, Stril'chuk LM, Zhakun IB, Slaba OR, Besh OM, Radchenko OM, Leshchuk YL Chronic heart failure course prognosis depending on body weight and endogenous intoxication syndrome. *Wiad Lek.* 2019;72(4):527-531
2. Murakami M, Kano F, Murata M. LLO-mediated Cell Resealing System for Analyzing Intracellular Activity of Membrane-impermeable Biopharmaceuticals of Mid-sized Molecular Weight. *Sci Rep.*

- 2018;8(1):1946. doi: 10.1038/s41598-018-20482-2
3. Masakane I, Sakurai K, Masakane I, et al. Current approaches to middle molecule removal: room for innovation. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(suppl_3):iii12-iii21. doi: 10.1093/ndt/gfy224
 4. 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
 5. Bel'skaya LV, Kosenok VK, Massard G. Endogenous Intoxication and Saliva Lipid Peroxidation in Patients with Lung Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2016;6(4):39. doi: 10.3390/diagnostics6040039
 6. Matsuda N, Hattori Y, Sakuraya F, Kobayashi M, Zhang XH, Kemmotsu O, Gando S. Hemodynamic significance of histamine synthesis and histamine H₁- and H₂-receptor gene expression during endotoxemia. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2002; 366: 513-521. doi: 10.1152/ajplung.00164.2004
 7. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int*. 2003;63(5):1934-43. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00924.x
 8. Jonkers IJ, Smelt AH, Ledebroer M, Hollum ME, Biemond I, Kuipers F, Stellaard F, Boverhof R, Meinders AE, Lamers CH, Masclee AA. Gall bladder dysmotility: a risk factor for gall stone formation in hypertriglyceridaemia and reversal on triglyceride lowering therapy by bezafibrate and fish oil. *Gut*. 2003;52(1):109-15. doi: 10.1136/gut.52.1.109

(received 18.03.2021, published online 29.06.2021)

(одержано 18.03.2021, опубліковано 29.06.2021)

Conflict of interest/Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Information about the authors/Відомості про авторів

Стрільчук Лариса Миколаївна, кандидат медичних наук, доцент кафедри терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, larysa.stril4uk@ukr.net, 098-706-77-53

Кондратюк Марта Олексіївна, кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, dovholittia@gmail.com, 0322-72-09-41