

СПЕЦИФІЧНІ ПОКАЗНИКИ СИНДРОМУ ЕНДОГЕННІЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ЗА УМОВ СУПУТНЬОГО СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ

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

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

Резюме

Вступ. Одним з найбільш невизначених у патогенезі багатьох хвороб є синдром ендогенної інтоксикації (CEI) – підвищення вмісту найрізноманітніших сполук, більшість з яких відносяться до молекул середньої маси (middle mass molecules, MMM) масою 500-2000 D, вміст яких за умов метаболічно-асоційованого стеатозу печінки (МАСП) як початкової стадії її жирової хвороби дотепер не встановлений.

Мета. Визначити вміст молекул середньої маси загальних та їх фракцій у крові та сечі пацієнтів з МАСП обстежено 25 пацієнтів (14 чол., 11 жін.; середній вік 63,8 рр.) з ішемічною хворобою серця (ІХС), атеросклеротичним кардіосклерозом, серцевою недостатністю I-II ФК та сонографічно діагностовано жировою хворобою печінки (19 з МАСП та 6 з стеатогепатитом (СГ)), в яких додатково визначені MMM загальні та на хвилях довжин 238, 254, 266 та 282 нм у крові та у сечі на 238, 254, 266, 280, 288, 310 нм; розраховані коефіцієнти ароматичності, пептидно-нуклеотидний, розподільний; індекси де Рітіса та гепато-стеатозний, відношення АСТ/тромбоцити. Результати опрацьовані статистично, поріг істотності $p < 0,05$.

Результати. У пацієнтів з хронічними формами ІХС за умов супутнього МАСП був істотно вищим вміст MMM загальних ($0,63 \pm 0,06$ проти $0,34 \pm 0,02$; $p < 0,05$), який корелював з рівнем високочутливого С-реактивного білка ($r = 0,86$; $p < 0,05$). Це стосувалось зростання MMM на усіх довжинах хвиль у крові (238, 254, 266 та 280 нм) та гідрофільних ланцюгових MMM_{238} сечі і супроводжувалось істотно вищими значеннями коефіцієнтів ароматичності ($2,14 \pm 0,23$ проти $1,60 \pm 0,05$) та пептидно-нуклеотидного ($2,65 \pm 0,37$ проти $1,38 \pm 0,05$), усі $p < 0,05$. Від пацієнтів з коморбідним СГ група з супутнім МАСП істотно відрізнялась лише за нижчим вмістом гідрофільних MMM_{238} сечі ($1,92 \pm 0,18$ проти $2,30 \pm 0,03$; $p < 0,05$).

Висновок. Метаболічно-асоційований стеатоз печінки супроводжується активацією синдрому ендогенної інтоксикації із збільшенням вмісту MMM у крові та сечі, що відбувається паралельно синдрому системного запалення.

Ключові слова: синдром ендогенної інтоксикації, молекули середньої маси, стеатогепатоз, стеатогепатит, індекс де Рітіса, гепато-стеатозний індекс.

Одним з найбільш невизначених у патогенезі багатьох хвороб є синдром ендогенної інтоксикації (CEI) – підвищення вмісту найрізноманітніших сполук, які викликають пошкодження клітин, органів та систем організму чи ініціюють інші процеси (запалення, окиснення, імунний дисбаланс, ендотеліальна дисфункція) чи зміни метаболізму (ліпіди, вуглеводи, білки, макро- та мікроелементи, електроліти) [1,2]. На сьогодні описано 510 молекул (46 натуральних продуктів та 359 їх похідних, 76 ненатуральних та 27 похідних), які включають пептиди, депсипептиди, макроліди, ліганди, 476 з яких відносяться до молекул середньої маси

(middle mass molecules, MMM) масою 500-2000 D [2]. За іншими даними, є 58 молекул середньої маси, серед яких окремо виділяють великі молекули середньої маси (усього 27), масою > 15 kD, до яких відносяться цитокіни, адипокіни, гормони та інші протеїни, які відіграють роль у хронічному запаленні, атеросклерозі, структурних ураженнях серця та вторинному імунodefіциті [3]. Також до MMM відносяться ліпополісахариди бактерій [4], нуклеїнові кислоти, аденозинтрифосфат, мітохондріальні компоненти, пасивне чи стимульоване вивільнення яких викликає асептичне запалення печінки з апоптозом чи навіть некрозом гепатоцитів [5].

Параметри СЕІ використовуються і для визначення перебігу кардіоваскулярної патології, оскільки описана кардіоваскулярна токсичність індоксиу сульфату, р-крезил сульфату, гіпурової кислоти, ТМАО, ADMA, фактора некрозу пухлин-альфа та інтерлейкіну-6 [6]. MMM також зумовлюють кардіометаболічні ускладнення у хворих з хронічною хворобою нирок [7] та їх вміст підвищується за умов хронічної серцевої недостатності [1]. Однак вміст специфічних факторів СЕІ у пацієнтів за умов розвитку метаболічно-асоційованого стеатозу печінки (МАСП) як початкової стадії її жирової хвороби дотепер не встановлений, що зумовлює доцільність та актуальність нашого дослідження.

МЕТА

Визначити вміст молекул середньої маси загальних та їх фракцій у крові та сечі пацієнтів з МАСП.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

В амбулаторних умовах обстежено 25 пацієнтів (14 чол., 11 жін.; середній вік 63,8 рр.) з ішемічною хворобою серця (ІХС), атеросклеротичним кардіосклерозом, серцевою недостатністю І-ІІ ФК та сонографічно діагностовано жировою хворобою печінки: (19 з МАСП та 6 з стеатогепатитом (СГ)), які лікувались та обстежувались відповідно Наказу МОЗ № 152 від 2.6.2016 (УКПМД «Стабільна ішемічна хвороба серця») та Гельсінгській декларації прав людини. Групи були тотожні за гендерно-віковим складом та показниками геодеміки, а за індексом маси тіла (ІМТ) пацієнти з МАСП перевищували осіб з СГ (табл. 1). Контролем для параметрів СЕІ обрані 14 здорових осіб (8 чол., 6 жін., стать $1,43 \pm 0,14$; обидва $p > 0,05$; віком $21,90 \pm 1,57$ рр., $p < 0,05$).

Таблиця 1

Клінічна характеристика амбулаторних 25 пацієнтів з ІХС, атеросклеротичним кардіосклерозом та стеатозом печінки чи стеатогепатитом, в яких визначено активність синдрому ендогенної інтоксикації

Ознака, одиниці	МАСП, n=19	СГ, n=6	p
Стать (чол.-1, жін.-2)	$1,47 \pm 0,12$	$1,33 \pm 0,21$	$> 0,05$
Індекс маси тіла, (кг/м ²)	$38,67 \pm 3,57$	$26,05 \pm 0,68$	$< 0,05$
Вік	$61,84 \pm 3,78$	$67,83 \pm 3,69$	$> 0,05$
Артеріальний тиск сист, мм рт.ст.	$151,58 \pm 7,27$	$135,00 \pm 11,47$	$> 0,05$
Артеріальний тиск діаст., мм рт.ст.	$90,00 \pm 3,95$	$88,33 \pm 4,77$	$> 0,05$
Частота серцевих ударів/хв.	$80,26 \pm 2,56$	$81,83 \pm 9,57$	$> 0,05$

Крім стандартних обстежень за наказом, проведено фотометричне визначення MMM загальних та на хвилях довжин 238 та 254 нм для ланцюгових амінокислот, 266 та 282 нм для ароматичних амінокислот у крові та у сечі на хвилях 238, 254, 266, 280, 288, 310 нм для визначення гідрофільних компонентів. Додатково розраховано: коефіцієнт ароматичності 238/282, пептидно-нуклеотидний коефіцієнт 238/266, розподільний коефіцієнт 282/254; індекс де Рітиса (ІДР=аспартатамінотрансфераза (АСТ)/аланінамінотрансфераза (АЛТ)), гепато-стеатозний індекс (ГСІ= $8 \times (\text{АЛТ}/\text{АСТ}) + \text{ІМТ} + 2$ (якщо є гіперглікемія) + 2 (якщо це жінка)), значення якого понад 36 свідчить про МАСП [8], відношення АСТ/тромбоцити [9]. Результати опрацьовані статистично з використанням програми Statistica 6.0; подані як $M \pm m$, кореляційний аналіз проведено за Пірсоном (r), за поріг істотності прийнято $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Хоча критеріями діагностики перших стадій жирової хвороби печінки була сонографічна характеристика і нормальний вміст трансаміназ для МАСП та дещо підвищений ($< 3,0$ разів) для СГ, виявилось, що за індексованими показниками стеатозу групи вагомо різнилися між собою. Так, МАСП на відміну від СГ характеризувався істотно меншим значенням ІДР

($0,94 \pm 0,07$ проти $1,54 \pm 0,22$; $p < 0,05$), нижчим без досягнення істотності відношенням АСТ/тромбоцити ($9,41 \pm 1,59$ проти $39,21 \pm 17,21$; $p > 0,05$) та достовірно більшим гепато-стеатозним індексом ($48,94 \pm 3,72$ проти $32,18 \pm 1,10$; $p < 0,01$). Тобто, використання комплексу цих трьох індексів дозволяє цілком достовірно віддиференціювати МАСП від СГ, що не завжди точно можна здійснити лише за використанням ультразвукового дослідження.

Встановлено, що у пацієнтів з хронічними формами ІХС за умов супутнього МАСП можна говорити про активацію синдрому ендогенної інтоксикації порівняно зі здоровими особами. Свідченням цього було істотне зростання MMM загальних ($0,63 \pm 0,06$ проти $0,34 \pm 0,02$; $p < 0,05$). Важливо, що у таких пацієнтів вміст MMM загальних істотно корелював з рівнем високочутливого С-реактивного білка ($r = 0,86$; $p < 0,05$), тобто, активність СЕІ була прямо пропорційна активності системного запалення вже на першій стадії жирової хвороби печінки – МАСП.

Зростання MMM крові загальних було зумовлено зростанням таких молекул на усіх довжинах хвиль (238, 254, 266 та 280 нм) та тільки гідрофільних ланцюгових $MMM_{238 \text{ сечі}}$ (табл. 1, рис. 1). Це також супроводжувалось істотно вищими значеннями коефіцієнтів ароматичності ($2,14 \pm 0,23$ проти $1,60 \pm 0,05$; $p < 0,05$) та пептидно-нуклеотидного ($2,65 \pm 0,37$ проти

1,38±0,05; p<0,05), тоді як розподільний коефіцієнт (280/254) був аналогічним значенню здорових осіб та пацієнтів з супутнім СГ, що цілком зрозуміло, адже він вважається критерієм відношення бактерійного і продукційного компонентів ендотоксикозу, які не є значимими ані у здорових, ані у пацієнтів з жировою

хворобою печінки обох стадій (МАСП, СГ). За кореляційним аналізом, пептидно-нуклеотидний коефіцієнт 238/266 обернено корелював з індексом де Рітиса (r= -0,71; p<0,05), тобто, за умов класичного стеатозу печінки спостерігається зсув у бік ланцюгових короткохвильових МММ.

Таблиця 1

Специфічні показники синдрому ендогенної інтоксикації у пацієнтів з супутнім стеатозом печінки, стеатогепатитом, та у здорових осіб

Молекули середньої маси	МАСП	СГ	Здорові особи
Загальні МММ	0,63±0,06 ¹	0,75±0,11 ²	0,34±0,02 ^{1,2}
МММ ₂₃₈ крові	1,30±0,32 ⁵	1,20±0,34 ⁶	0,27±0,02 ^{5,6}
МММ ₂₅₄ крові	0,60±0,12 ⁷	0,68±0,07 ⁸	0,20±0,02 ^{7,8}
МММ ₂₆₆ крові	0,53±0,10 ⁹	0,66±0,11 ¹⁰	0,19±0,02 ^{9,10}
МММ ₂₈₀ крові	0,57±0,11 ¹¹	0,67±0,17 ¹²	0,17±0,02 ^{11,12}
МММ ₂₃₈ сечі	1,92±0,18 ^{13,14}	2,30±0,03 ^{13,15}	1,12±0,35 ^{14,15}
МММ ₂₅₄ сечі	1,80±0,17	1,96±0,04	1,17±0,33
МММ ₂₆₆ сечі	1,13±0,14	1,25±0,39	1,03±0,37
МММ ₂₈₂ сечі	0,88±0,17	0,88±0,34	0,87±0,31
МММ ₂₈₈ сечі	0,76±0,16	0,73±0,31	0,76±0,28
МММ ₃₁₀ сечі	0,22±0,05	0,14±0,09	0,26±0,06
Коефіцієнт ароматичності	2,14±0,23 ³	1,86±0,55	1,60±0,05 ³
Пептидно-нуклеотидний коефіцієнт	2,65±0,37 ⁴	1,90±0,58	1,38±0,05 ⁴
Розподільний коефіцієнт	0,89±0,06	0,93±0,15	0,84±0,03

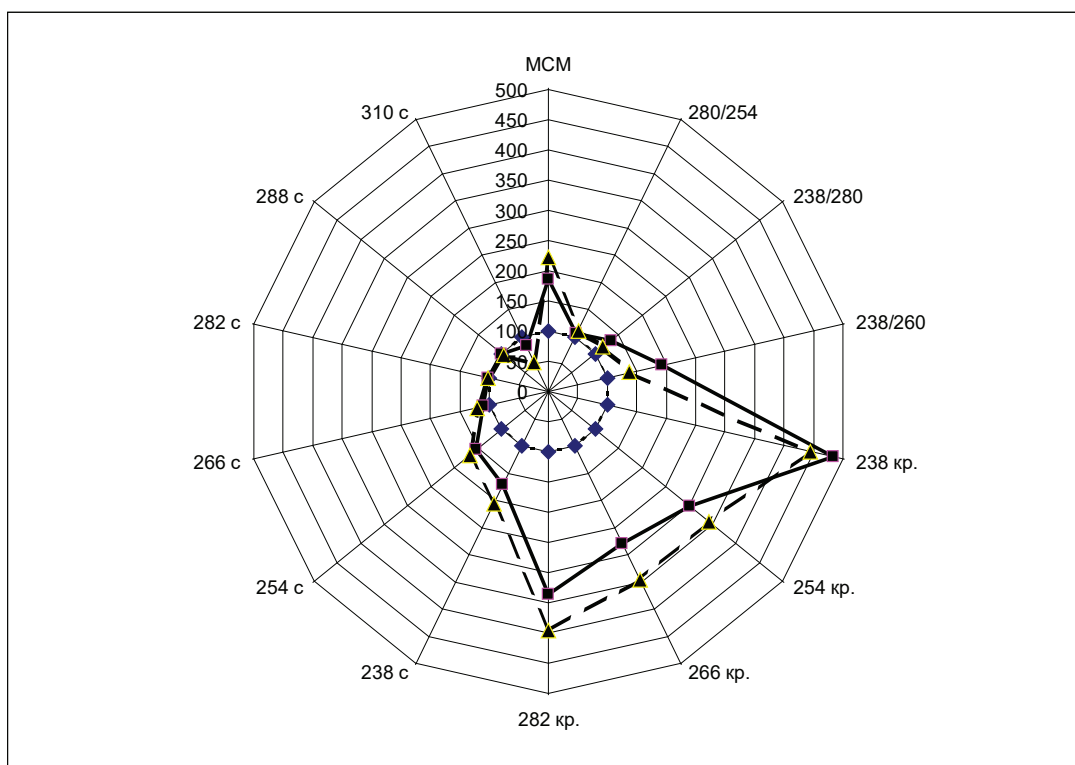


Рис. 1. Специфічні показники активності синдрому ендогенної інтоксикації у крові (МСМ, кр) та її співвідношення (280/254; 238/280; 238/260) у пацієнтів з МАСП (пряма лінія) та стеатогепатитом (пунктир); за 100 % прийняті параметри здорових осіб

Від пацієнтів з коморбідним СГ група з супутнім МАСП істотно відрізнялась лише за вмістом гідрофільних МММ₂₃₈ сечі (1,92±0,18 проти 2,30±0,03; p<0,05), хоча графічна презентація на астроцитогра-

мі (рис. 1) показує, що стеатогепатит на відміну від стеатогепатозу характеризувався ще більшим збільшенням МММ загальних, що відбулось вже у більшому ступені не за участю ланцюгових амінокислот

(238 нм), а за участю ароматичних амінокислот, які визначаються на довгих хвилях (254, 266, 282 нм).

ОБГОВОРЕННЯ

Отже, виявлено достовірне збільшення активності СЕІ за умов перших стадій жирової хвороби печінки порівняно із здоровими особами, що стосується передусім вмісту молекул інтоксикації у крові, який корелював з активністю системного запалення за високочутливим С-реактивним білком. Це підтверджує роль передусім запалення, а також окиснення, імунного дисбалансу, ендотеліальної дисфункції та змін метаболізму ліпідів, вуглеводів і білків [1,7] як патофізіологічних механізмів розвитку та прогресування МАСП та СГ, які супроводжуються системними змінами не лише печінки, а й інших органів та систем.

Відсутність порушень екскреції з сечею МММ більших довжин хвиль (МММ₂₆₆ та МММ₂₈₂ сечі) можна розцінювати як свідчення того, що за умов МАСП та СГ активується передусім екскреція короткохвильових ланцюгових МММ, зростання яких є ознакою катаболізму білків та пептидів [10], тоді як видалення з організму довгохвильових ароматичних МММ, вміст яких істотно зростає за умов обох початкових фаз жирової хвороби печінки, не відбувається з сечею. До таких МММ відносяться продукти розпаду пуринів, піримідинів, сечової кислоти та інші продукти органічного протеолізу [10,1]. Ймовірно, вони у фізіологічному стані більшою мірою екскретуються через печінку з жовчю, а цей шлях є сповільненим через наявність жирової інфільтрації тканини печінки, що призводить до зростання їх кількості у крові та зумовлює патофізіологічні ефекти в організмі. Таким чином замикається патогенетичне хибне коло: жирова хвороба печінки супроводжується збільшеною продукцією ендотоксичних речовин, виведення яких печінкою сповільнено через жирову

інфільтрацію, що запускає каскад патофізіологічних процесів із утворенням все більшої кількості біологічно активних речовин.

Оскільки зростання неароматичних МММ₂₅₄ крові свідчить про активацію перекисного окиснення ліпідів та імуногенез [1], можна також припустити, що прозапальні білкові фракції (фактор некрозу пухлин-альфа, інтерлейкін-6) та продукти окисного стресу (зокрема малоновий альдегід), знаходяться саме у цьому спектрі хвиль реєстрації МММ. Відповідно даним літератури [6], саме вони здійснюють кардіотоксичний вплив. Отже, СЕІ зумовлює кардіотоксичний вплив за умов МАСП та СГ, що слід враховувати у клініці.

ВИСНОВКИ

1) У пацієнтів з хронічними формами ІХС за умов супутнього МАСП є істотно вищий вміст МММ загальних ($0,63 \pm 0,06$ проти $0,34 \pm 0,02$; $p < 0,05$), який корелював з рівнем високочутливого С-реактивного білка ($r = 0,86$; $p < 0,05$). 2) Це стосувалось зростання МММ на усіх довжинах хвиль (238, 254, 266 та 280 нм) та гідрофільних ланцюгових МММ₂₃₈ сечі і супроводжувалось істотно вищими значеннями коефіцієнтів ароматичності ($2,14 \pm 0,23$ проти $1,60 \pm 0,05$) та пептидно-нуклеотидного ($2,65 \pm 0,37$ проти $1,38 \pm 0,05$), усі $p < 0,05$. 3) Від пацієнтів з коморбідним СГ група з супутнім МАСП істотно відрізнялась лише за нижчим вмістом гідрофільних МММ₂₃₈ сечі ($1,92 \pm 0,18$ проти $2,30 \pm 0,03$; $p < 0,05$).

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження вмісту МММ у пацієнтів з заавансованими стадіями жирової хвороби печінки.

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів та будь-якого фінансування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Chronic heart failure course prognosis depending on body weight and endogenous intoxication syndrome / Kondratyuk M. O., Sorokopud O. O., Stril'chuk L.M. et al. Wiad Lek. 2019. 72(4). P. 527-531. PMID: 3105526.
2. Structure, solubility, and permeability relationships in a diverse middle molecule library / Miyachi H., Kanamitsu K., Ishii M., et al. Bioorg Med Chem Lett. 2021. 37. 127847. doi: 10.1016/j.bmcl.2021.127847.
3. Wolley M., Jardine M., Hutchison C. A. Exploring the Clinical Relevance of Providing Increased Removal of Large Middle Molecules. Clin J Am Soc Nephrol. 2018. 13(5). 805-814. doi: 10.2215/CJN.10110917
4. Hemodynamic significance of histamine synthesis and histamine H1- and H2-receptor gene expression during endotoxemia / Naunyn Schmiedebergs Matsuda N., Hattori Y., Sakuraya F. et al. Arch Pharmacol. 2002. 366. P. 513-521.
5. Mihm S. Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs): Molecular Triggers for Sterile Inflammation in the Liver Int. J Mol Sci. 2018. 19(10). P. 3104. doi: 10.3390/ijms19103104

6. Uremic Toxins in the Progression of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease / Lim Y. J., Sidor N. A., Tonial N. C., et al. *Mechanisms and Therapeutic Targets Toxins* (Basel). 2021. 13(2). P. 142. doi: 10.3390/toxins13020142.
7. The peptidic middle molecules: is molecular weight doing the trick? / Chmielewski M., Cohen G., Wiecek A., Jesús Carrero J. *Semin Nephrol.* 2014. 34(2). P. 118-34. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.02.005
8. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease / Lee J., Kim D., Kim H., et al. *Dig Liver Dis.* 2010. 42. P. 503-8.
9. AST to Platelet Ratio Index (APRI) is an easy-to-use predictor score for cardiovascular risk in metabolic subjects / De Matteis C., Cariello M., Graziano G. et al. *Sci Rep.* 2021 Jul 21. 11(1). P. 14834. doi: 10.1038/s41598-021-94277-3
10. Філіппова О. Ю. Особливості показників ендогенної інтоксикації залежно від супутньої патології біліарного тракту у хворих з ожирінням і неалкогольною жировою хворобою печінки. *Патологія.* 2016. 2. P. 35-39.

REFERENCES

1. Kondratyuk, M. O., Sorokopud, O. O., Stril'chuk, L.M., Zhakun, I. B., Slaba, O.R., Besh, O.M., Radchenko, O.M., Leshchuk, Y.L. (2019). Chronic heart failure course prognosis depending on body weight and endogenous intoxication syndrome. *Wiad Lek.*, 72(4), 527-531. PMID: 31055526
2. Miyachi, H., Kanamitsu, K., Ishii, M., Watanabe, E., Katsuyama, A., Otsuguro, S, et al. (2021). Structure, solubility, and permeability relationships in a diverse middle molecule library. *Bioorg Med Chem Lett.*, 37, 127847. doi: 10.1016/j.bmcl.2021.127847
3. Wolley, M., Jardine, M., Hutchison, C. A. (2018). Exploring the Clinical Relevance of Providing Increased Removal of Large Middle Molecules. *Clin J Am Soc Nephrol.*, 13(5), 805-814. doi: 10.2215/CJN.10110917
4. Matsuda, N., Hattori, Y., Sakuraya, F., Kobayashi, M., Zhang, X.H., Kemmotsu, O., Gando, S. (2002). Hemodynamic significance of histamine synthesis and histamine H1- and H2-receptor gene expression during endotoxemia. *Naunyn Schmiedebergs. Arch Pharmacol.*, 366, 513-521.
5. Mihm, S. (2018). Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs): Molecular Triggers for Sterile Inflammation in the Liver. *Int J Mol Sci.*, 19(10), 3104. doi: 10.3390/ijms19103104
6. Lim, Y.J., Sidor, N.A., Tonial, N.C., Che, A., Urquhart, B.L. (2021). Uremic Toxins in the Progression of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *Mechanisms and Therapeutic Targets Toxins* (Basel)., 13(2), 142. doi: 10.3390/toxins13020142
7. Chmielewski, M., Cohen, G., Wiecek, A., Jesús Carrero, J. (2014). The peptidic middle molecules: is molecular weight doing the trick? *Semin Nephrol.*, 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. (2010). Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.*, 42, 503-8.
9. De Matteis, C., Cariello, M., Graziano, G., Battaglia, S., Suppressa, P., Piazzolla, G., Sabbà, C., Moschetta, A. (2021). AST to Platelet Ratio Index (APRI) is an easy-to-use predictor score for cardiovascular risk in metabolic subjects. *Sci Rep.*, 11(1), 14834. doi: 10.1038/s41598-021-94277-3
10. Filipova, O. Yu. (2016). Peculiarities of endogenous intoxication indicators in dependence of comorbid pathology of biliary tract in patients with obesity and non-alcohol fatty liver disease. *Pathology*, 2, 35-39.

Summary

SPECIFIC INDICATORS OF ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME UNDER THE CONDITIONS OF CONCOMITANT STEATOSIS OF THE LIVER

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

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Introduction. The basic aspects of the endogenous intoxication syndrome (EIS) in the pathogenesis of many diseases are still poorly understood – an increase in the content of a wide variety of compounds, most of which belong to middle mass molecules (MMM) with a mass of 500-2000 D, the content of which under the conditions of metabolically associated steatosis of the liver (MASL) as the initial stage of the fatty disease has not been yet established.

The aim. To determine the content of molecules of average mass of total and their fractions in the blood and urine in patients with MASL, 25 patients were examined (14 men, 11 women; average age 63,8 years) with coronary artery disease (CAD), atherosclerotic cardiosclerosis, heart failure of I-II FC and sonographically diagnosed fatty liver disease (19 with MASL and 6 with steatohepatitis (SH)), in which MMMs were additionally determined at 238, 254, 266 and 282 nm in blood and urine at 238, 254, 266, 280, 288, 310 nm; coefficients of aromaticity were calculated, peptide-nucleotide, distributive; de Ritis indices and hepato-steatosis, AST/platelet ratio. The results were calculated statistically. The level of significance is $p < 0,05$.

The results. In patients with chronic forms of coronary artery disease, under the conditions of concomitant MASL, the content of total MMM was significantly higher ($0,63 \pm 0,06$ vs $0,34 \pm 0,02$; $p < 0,05$), which correlated with the level of high-sensitivity C-reactive protein ($r = 0,86$; $p < 0,05$). It was accompanied by the elevation of MMM at all wavelengths in the blood (238, 254, 266, and 280 nm) and hydrophilic chain MMM_{238} in urine and was associated by significantly higher values of aromaticity coefficients ($2,14 \pm 0,23$ vs $1,60 \pm 0,05$) and peptide-nucleotide ($2,65 \pm 0,37$ vs $1,38 \pm 0,05$), all $p < 0,05$. The group with concomitant MASL differed from patients with comorbid SH significantly only in the lower content of hydrophilic MMM_{238} in urine ($1,92 \pm 0,18$ vs $2,30 \pm 0,03$; $p < 0,05$).

Conclusion. Metabolic-associated steatosis of the liver is accompanied by the activation of the endogenous intoxication syndrome with an increase of the content of MMM in the blood and urine, which occurs in parallel with the syndrome of systemic inflammation.

Key words: endogenous intoxication syndrome, medium mass molecules, steatohepatosis, steatohepatitis, de Ritis index, hepato-steatosis index.