

УДК 616.36-003.826-002.2: 616-001.28

О. В. Носач✉, Е. О. Саркісова, С. М. Альохіна, О. Я. Плескач, О. М. Литвинець,  
Л. М. Овсяннікова, А. А. Чумак

*Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Юрія Ілленка, 53, Київ, 04050, Україна*

## СУБКЛІНІЧНЕ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНІЙ ЖИРОВІЙ ХВОРОБІ ПЕЧІНКИ У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ ПІСЛЯ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ АВАРІЇ

**Мета:** оцінити прояви запальної реакції та окислювального стресу у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) у віддаленому періоді після дії факторів Чорнобильської аварії.

**Матеріали і методи.** Обстежено 82 хворих з НАЖХП, які зазнали дії іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС та мають супутню серцево-судинну патологію. Визначали гематологічні показники та рівень високочутливого С-реактивного білка (hsCRP), оцінювали вміст продуктів окислювальної модифікації ліпідів і білків.

**Результати.** Активація процесів окислювальної модифікації ліпідів і білків спостерігалася у більшості хворих з НАЖХП. За рівнем hsCRP наявність субклінічного запалення та ризику розвитку ускладненої серцево-судинної патології встановлена у 58 % хворих на НАЖХП. Співвідношення нейтрофіли / лімфоцити позитивно корелює з hsCRP і може використовуватися як доступний рутинний клінічний маркер для відбору серед хворих з НАЖХП пацієнтів з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень.

**Висновки.** В осіб, які зазнали впливу факторів Чорнобильської аварії, при одночасному перебігу НАЖХП та хвороб серцево-судинної системи для оцінки ступеня системного запалення слід використовувати показники hsCRP, продуктів окислювальної модифікації ліпідів і білків, ШОЕ та лейкограми.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, хронічне субклінічне запалення, Чорнобильська аварія.

*Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2021. Вип. 26. С. 437–448. doi: 10.33145/2304-8336-2021-26-437-448*

O. V. Nosach✉, E. O. Sarkissova, S. M. Alyokhina, O. Ya. Pleskach, O. M. Litvinets,  
L. M. Ovsyannikova, A. A. Chumak

*State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Yuriia Illienka Str., Kyiv, 04050, Ukraine*

## SUBCLINICAL INFLAMMATION IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AT THE REMOTE PERIOD AFTER THE CHORNOBYL ACCIDENT

**Objective:** to evaluate the parameters of inflammatory reaction and oxidative stress in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the remote period after the influence of the Chernobyl accident factors.

**Materials and methods.** Eighty two patients with NAFLD who had been exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident and have concomitant cardiovascular pathology were examined. Hematological parameters and the level of highly sensitive C-reactive protein (hsCRP) were determined, and the content of products of oxidative modification of lipids and proteins was evaluated.

**Results.** Activation of the processes of oxidative modification of lipids and proteins was observed in most patients with NAFLD. According to the level of hsCRP, the presence of subclinical inflammation and the risk of developing complicated cardiovascular pathology was found in 58 % of patients with NAFLD. The neutrophil / lymphocyte ratio correlates positively with hsCRP and can be used as an available routine clinical marker for selection among patients with NAFLD persons with increased risk of cardiovascular complications.

**Conclusions.** HsCRP, oxidative modification products of lipids and proteins, ESR, and leukograms should be used to assess the degree of systemic inflammation in people affected by the Chernobyl accident, suffering NAFLD with concomitant cardiovascular disease.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, chronic subclinical inflammation, Chernobyl accident.

*Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2021;26:437-448. doi: 10.33145/2304-8336-2021-26-437-448*

### ВСТУП

Глобальним викликом сучасності для медичної науки та практики є необхідність забезпечення належної якості життя пацієнтів за наявності кількох захворювань одночасно. Така ситуація призводить до поліпрагмазії та підвищення ризику розвитку побічних ефектів. Значна частина несприятливих наслідків пов'язана зі змінами метаболічної спроможності ураженого організму, особливо у людей старшого віку, які зазнають додаткового фармакологічного навантаження [1, 2]. Все гостріше постає питання проведення клінічних випробовувань лікарських засобів з урахуванням коморбідності хворих, які залучаються до цих досліджень [3].

Це спонукає до перегляду уявлень про механізми одночасного розвитку хвороб, пошуку спільних ключових ланок їхнього патогенезу та розробки діагностичних алгоритмів, що дозволять надійно ідентифікувати різні стадії перебігу патологічного процесу. Такі підходи реалізуються створенням «мереж хвороб» (disease network) для прогнозування супутньої патології [4] з вирізненням окремих кластерів захво-

### INTRODUCTION

The global challenge of today for medical science and practice is the need to ensure the proper quality of life of patients suffering of several diseases simultaneously. This situation leads to polypragmatism and increases the risk of side effects. A significant part of the adverse effects is associated with changes in the metabolic capacity of the affected body, especially in the elderly, who undergoes additional pharmacological burden [1, 2]. The issue of conducting clinical trials of drugs taking into account the comorbidity of patients involved in these studies is becoming more acute [3].

This encourages a revision of ideas about the mechanisms of simultaneous development of diseases, the search for common key links in their pathogenesis and the development of diagnostic algorithms that can reliably identify different stages of the pathological process. Such approaches are implemented by creating a «disease network» to predict comorbidities [4] with the iden-

✉ Olena V. Nosach, e-mail: elenanosach@ukr.net

рювань на підставі клінічних та молекулярно-генетичних даних [5].

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП; K76.0) є найпоширенішим захворюванням печінки в усьому світі. Протягом останнього десятиріччя триває інтенсивне накопичення даних щодо патогенетичних механізмів формування НАЖХП та її прогресування від стеатогепатозу до стеатогепатиту і фіброзу печінки [6]. Стеатогепатоз розглядається як захворювання, що супроводжується ураженням багатьох органів і систем, серед яких серцево-судинні захворювання є провідною причиною смерті хворих на НАЖХП. Все більше публікується результатів досліджень щодо взаємозв'язку між НАЖХП і такими серцево-судинними порушеннями, як серцеві аритмії, субклінічний атеросклероз, хвороби коронарних судин [7, 8].

Останнім часом серед спільних чинників, що сприяють прогресуванню патологічних станів при сполучному перебігу НАЖХП і серцево-судинних захворювань, виділяють системне запалення низької інтенсивності (або субклінічне запалення) та окислювальний стрес. Триває з'ясування патогенетичних механізмів, шляхом яких субклінічне запалення сприяє розвитку резистентності до інсуліну, дисліпідемії, атерогенезу та гіпертонії у людей зі стеатозом печінки. Інтенсивно обговорюється виділення окремої нозологічної форми «Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки», одним з критеріїв метаболічної дисрегуляції якої вважається субклінічне запалення [9]. Досліджуються можливості використання маркерів субклінічного запалення, зокрема високочутливого С-реактивного білка (hsCRP), в якості предикторів серцево-судинного ризику [10].

Результати тривалого спостереження за станом осіб, які зазнали дії іонізуючого випромінювання внаслідок Чорнобильської аварії, свідчать про те, що частота поєднаної патології серцево-судинної та травної систем (зокрема захворювань печінки) є вищою порівняно з неопроміненими пацієнтами, а перебіг хвороб — тяжчим [11, 12]. Протягом двох останніх десятиріч було описано структуру коморбідної патології у хворих з НАЖХП, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання внаслідок Чорнобильської аварії, окремі методологічні підходи до комплексної оцінки стану здоров'я хворих з коморбідною патологією, деякі особливості персистенції вірусів родини *Herpesviridae* та стан антигерпесвірусного імунітету, значення окислювального стресу як ланки розвитку соматичної патології тощо [13, 14].

tification of individual clusters of diseases on the basis of clinical and molecular genetic data [5].

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD; K76.0) is the most common liver disease worldwide. Over the last decade, there has been an intensive accumulation of data on the pathogenetic mechanisms of NAFLD formation and its progression from steatohepatosis to steatohepatitis and liver fibrosis [6]. Steatohepatosis is considered as a disease that is accompanied by damage to many organs and systems, among which cardiovascular disease is the leading cause of death in patients with NAFLD. More and more research is being published on the relationship between NAFLD and cardiovascular disorders such as cardiac arrhythmias, subclinical atherosclerosis, coronary heart disease [7, 8].

Recently, systemic low-grade inflammation (or subclinical inflammation) and oxidative stress have been identified as common factors contributing to the progression of pathological conditions in the connective tissue of NAFLD and cardiovascular disease. The pathogenetic mechanisms by which subclinical inflammation contributes to the development of insulin resistance, dyslipidemia, atherogenesis, and hypertension in people with hepatic steatosis are being elucidated. The selection of a separate nosological form «Metabolically associated fatty liver disease» is intensively discussed, one of the criteria of metabolic dysregulation of which is considered to be subclinical inflammation [9]. Possibilities of using markers of subclinical inflammation, in particular highly sensitive C-reactive protein (hsCRP), as predictors of cardiovascular risk are investigated [10].

The results of long-term monitoring of persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chornobyl accident indicate that the incidence of combined pathology of the cardiovascular and digestive systems (including liver disease) is higher compared to non-irradiated patients, and the course of disease is more severe [11, 12]. Over the last two decades, the structure of comorbid pathology in patients with NAFLD exposed to ionizing radiation due to the Chornobyl accident, some methodological approaches to a comprehensive assessment of the health of patients with comorbid pathology, some features of persistence of viruses of the family *Herpesviridae* and oxidative stress as a link in the development of somatic pathology, etc. were described [13, 14].

Проте дотепер ще не сформульована цілісна концепція патогенезу супутніх хронічних захворювань у хворих з НАЖХП у післяаварійному періоді, не визначене значення субклінічного запалення у формуванні коморбідності, не запропоновані прийнятні для клінічної практики лабораторні критерії вирішення хворих з підвищеним ризиком прогресування коморбідних патологічних процесів.

## МЕТА РОБОТИ

Оцінити прояви запальної реакції та окислювального стресу у хворих з НАЖХП у віддаленому періоді після дії факторів Чорнобильської аварії.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 82 хворих з НАЖХП чоловічої статі, віком ( $58,67 \pm 0,85$ ) років, які брали участь у ліквідації наслідків Чорнобильської аварії у 1986–1987 роках або були евакуйовані з 30-км зони. Діагноз НАЖХП ґрунтувався на підставі наявності жирової дистрофії печінки при ультразвуковій візуалізації, відсутності достовірних даних щодо регулярного споживання алкоголю у великих дозах, відсутності співіснуючих причин для хронічного захворювання печінки (виключення вірусної, аутоімунної та генетичної етіології).

До дослідження залучалися пацієнти із супутньою патологією серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, дисметаболічна кардіопатія). До критеріїв виключення віднесені: вік пацієнтів старше 70 років; наявність алкогольної хвороби печінки, хронічного вірусного або аутоімунного гепатиту; застосування протизапальних, противірусних та антибактеріальних засобів щонайменш за два тижні до початку дослідження; наявність в анамнезі онкологічних або аутоімунних захворювань; тяжкий або декомпенсований перебіг соматичної та неврологічної патології будь-якої локалізації; стан після оперативних втручань; відмова пацієнта від участі у дослідженні.

Виконували загальноклінічне обстеження, гематологічні, біохімічні, імунологічні та інструментальні (ультразвукова діагностика органів черевної порожнини, езофагогастродуоденоскопія) дослідження, що передбачені уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги [15] та клінічною настановою [16].

У пробах венозної крові визначали hsCRP з використанням набору реактивів «Cardiac C-Reactive Protein (Latex) High Sensitive» (кат № 05401607 190; Roche) відповідно до інструкції виробника, первинні продукти ліпопероксидації у гептан-ізопропанольних екстрактах при довжині хвилі 220 нм

However, a holistic concept of the pathogenesis of concomitant chronic diseases in patients with NAFLD in the post-accident period has not yet been formulated, the importance of subclinical inflammation in the formation of comorbidity has not been determined, and laboratory criteria for distinguishing patients with increased risk of pathological comorbidities have not been proposed.

## OBJECTIVE

To evaluate the parameters of inflammatory reaction and oxidative stress in NAFLD patients in remote period after the influence of the Chornobyl accident factors.

## MATERIALS AND METHODS

We examined 82 male patients with NAFLD, aged ( $58.67 \pm 0.85$ ) years, who participated in the aftermath of the Chornobyl accident in 1986–1987 or were evacuated from the 30-km zone. The diagnosis of NAFLD was based on the presence of fatty liver disease on ultrasound imaging, lack of reliable data on regular alcohol consumption in large doses, lack of coexisting causes for chronic liver disease (exclusion of viral, autoimmune and genetic etiology).

The study involved patients with concomitant pathology of the cardiovascular system (hypertension, coronary heart disease, dysmetabolic cardiopathy). Exclusion criteria included: age of patients over 70 years; the presence of alcoholic liver disease, chronic viral or autoimmune hepatitis; use of anti-inflammatory, antiviral and antibacterial drugs at least two weeks before the start of the study; presence in the anamnesis of oncological or autoimmune diseases; severe or decompensated course of somatic and neurological pathology of any localization; condition after surgery; refusal of the patient to participate in the study.

General clinical examinations, hematological, biochemical, immunological and instrumental (ultrasound diagnostics of abdominal organs, esophagogastroduodenoscopy) studies were performed, which were provided by the unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care [15] and clinical guideline [16].

In venous blood samples, hsCRP was determined using a set of reagents «Cardiac C-Reactive Protein (Latex) High Sensitive» (cat № 05401607 190; Roche) according to the manufacturer's instructions, the primary products of lipoperoxidation in heptane-isopropanol extracts at a wavelength of



(сполуки з ізольованими подвійними зв'язками), 232 нм (дієнові кон'югати), 278 нм (оксодієнові кон'югати), вторинні продукти ліпопероксидації, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-активні продукти або ТБКАП), продукти окислювальної модифікації білків – 2,4-динітрофенілгідразони (ДНФГ<sub>370</sub> – при довжині хвилі 370 нм; ДНФГ<sub>430</sub> – 430 нм).

На проведення дослідження отримано дозвіл етичної комісії Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України».

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою статистичного пакету SPSS (v.16.0 for Windows). Перевірку форми розподілення в рядах даних здійснювали за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова для однієї вибірки. Відхилення від нормального розподілу вважали суттєвим при значеннях  $p < 0,05$ . Проводився дескриптивний аналіз кожної вибірки з розрахунком середнього значення ( $M$ ) і стандартної похибки ( $m$ ). Про належність того чи іншого значення змінної до сукупності з урахуванням об'єму вибірки здійснювали за допомогою критерію грубих помилок. Для порівняння трьох незалежних вибірок застосовували Н-тест Крускала-Уолліса, двох незалежних вибірок – U-тест Манна-Уїтні. Характер зв'язку між змінними визначався шляхом розрахунку коефіцієнта кореляції Спірмена ( $r_s$ ) [17].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Для характеристики системного запалення в якості маркера застосовано показник hsCRP, зважаючи на те, що численні дослідження показали важливість визначення його рівня для оцінки ризику розвитку тяжких серцево-судинних захворювань та прогресування хвороб печінки [9, 10]. Відповідно до значень hsCRP хворі були розподілені на три групи: до I групи (низького ризику розвитку серцево-судинних ускладнень) включено хворих, у яких значення показника не перевищувало 1 мг/л, до II групи (помірного ризику) – хворі, у яких hsCRP був в межах від 1 мг/л до 3 мг/л, III групи (високого ризику) склали хворі, у яких hsCRP перевищував 3 мг/л. Сформовані таким чином групи достовірно різнилися між собою за рівнем hsCRP (табл. 1).

Тобто, серед обстежених більшість (48 з 82 або 58 %) складали хворі з середнім та високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень.

Для оцінки співвідношення змін рівня hsCRP та традиційних показників, що застосовуються в клінічній практиці для діагностики запалення, було проа-

220 нм (compounds with isolated double bonds), 232 nm (diene conjugates), 278 nm (oxodiene conjugates), secondary products of lipoperoxidation reacting with thiobarbituric acid (TBA-reactive products or TBARP), products of oxidative modification of proteins – 2,4-dinitrophenylhydrazones (DNPH<sub>370</sub> – protein-bound hydrazones with absorbance at 370 nm; DNPH<sub>430</sub> – at 430 nm).

The study was authorized by the Ethics Commission of the State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

Statistical processing of research results was performed using the statistical package SPSS (v.16.0 for Windows). The distribution form in the data series was checked using the Kolmogorov-Smirnov test for one sample. Deviations from the normal distribution were considered significant at  $p < 0.05$ . A descriptive analysis of each sample was performed with the calculation of the mean value ( $M$ ) and standard error ( $m$ ). The value of a variable in the population, taking into account the size of the sample, was carried out using the criterion of gross errors. The Kruskal-Wallis H-test was used to compare three independent samples, and the Mann-Whitney U-test was used for two independent samples. The nature of the relationship between the variables was determined by calculating the Spearman correlation coefficient ( $r_s$ ) [17].

## RESULTS AND DISCUSSION

To characterize systemic inflammation, hsCRP was used as a marker, given that numerous studies have shown the importance of determining its level to assess the risk of severe cardiovascular disease and progression of liver disease [9, 10]. According to hsCRP values, patients were divided into three groups: group I (low risk of cardiovascular complications) included patients in whom the value did not exceed 1 mg/l, group II (moderate risk) – patients in whom hsCRP was in the range from 1 mg/l to 3 mg/l, group III (high risk) – patients in whom hsCRP exceeded 3 mg/l. Thus formed groups differed significantly in the level of hsCRP (Table 1).

That is, among the surveyed the majority (48 out of 82 or 58%) were patients with medium and high risk of cardiovascular complications.

To assess the correspondence of changes in hsCRP levels and routine parameters used in clinical practice for the diagnosis of inflammation,

## Таблиця 1

Показники високочутливого СРБ (hsCRP) у групах хворих з різним ризиком розвитку тяжких серцево-судинних ускладнень

### Table 1

Indicators of highly sensitive CRP (hsCRP) in groups of patients with different risk of severe cardiovascular complications

Група обстеження Groups	n	Мінімальне значення, мг/л Minimum value, mg/L	Максимальне значення, мг/л Maximum value, mg/L	M ± m
Низького ризику (I) / Low risk (I)	34	0,07	0,95	0,583 ± 0,049
Помірного ризику (II) / Moderate risk (II)	22	1,17	2,97	1,794 ± 0,126
Високого ризику (III) / High risk (III)	26	3,02	8,65	5,076 ± 0,444

Примітки. Різниця між I, II та III групами за Н-тестом Крускала-Уолліса достовірна ( $p = 0,0001$ ); різниця між групами за U-тестом Манна-Уїтні достовірна ( $p_{I,II} = 0,0001$ ;  $p_{I,III} = 0,0001$ ).

Notes. The difference between groups I, II and III on Kruskal-Wallis H-test is significant ( $p = 0.0001$ ); the difference between the groups on Mann-Whitney U-test is significant ( $p_{I,II} = 0.0001$ ;  $p_{I,III} = 0.0001$ ;  $p_{II,III} = 0.0001$ ).

## Таблиця 2

Показники лейкограми та швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) в групах хворих з різним ризиком розвитку тяжких серцево-судинних ускладнень (M ± m)

### Table 2

Leukogram and erythrocyte sedimentation rate (ESR) in groups of patients with different risk of severe cardiovascular complications (M ± m)

Група обстеження Groups	Лейкоцити WBC 10 <sup>9</sup> /L	Еозинофіли Eosinophils %	Нейтрофіли Neutrophilic granulocytes		Лімфоцити Lymphocytes %	Моноцити Monocytes %	ШОЕ мм/год ESR mm/h
			паличкоядерні stab, %	сегментоядерні segmentated, %			
Низького ризику / Low risk (I, n = 34)	5,42 ± 0,18	1,9 ± 0,4	3,1 ± 0,3	54,0 ± 1,5	33,09 ± 1,5	8,1 ± 0,4	7,0 ± 1,3
Помірного ризику / Moderate risk (II, n = 22)	6,85 ± 0,55	3,2 ± 0,7	2,1 ± 0,1	54,0 ± 0,9	33,0 ± 1,1	7,0 ± 0,7	13,4 ± 3,1
Високого ризику / High risk (III, n = 26)	7,25 ± 0,35	4,1 ± 0,7	2,7 ± 0,3	53,2 ± 1,9	31,3 ± 1,6	9,6 ± 0,5	18,7 ± 3,0
$p_{I,II,III}^a$	0,019	0,059	0,134	0,630	0,628	0,068	0,262
$p_{I,II}^b$	0,165	0,040	0,044	0,597	0,529	0,303	0,270
$p_{I,III}^b$	0,003	0,047	0,222	0,664	0,354	0,125	0,123
$p_{II,III}^b$	0,582	0,488	0,603	0,338	0,766	0,033	0,470

Примітки. <sup>a</sup>різниця між I, II та III групами за Н-тестом Крускала-Уолліса; <sup>b</sup>різниця між зазначеними групами за U-тестом Манна-Уїтні.

Notes: <sup>a</sup>difference between groups I, II and III on Kruskal-Wallis H-test; <sup>b</sup>is the difference between these groups on Mann-Whitney U-test.

налізовано показники швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та лейкоцитарної формули (табл. 2).

Достовірні відмінності між групами наявні лише за показником загальної кількості лейкоцитів, хоча досить виразною є тенденція щодо збільшення відсотка еозинофілів та ШОЕ у групах підвищеного ризику серцево-судинних ускладнень. При цьому в групі хворих в цілому існує прямий кореляційний зв'язок між рівнем hsCRP та кількістю лейкоцитів ( $r_s = 0,463$ ;  $p = 0,002$ ), рівнем hsCRP та відсотком еозинофілів ( $r_s = 0,416$ ;  $p = 0,035$ ), рівнем hsCRP та ШОЕ ( $r_s = 0,440$ ;  $p = 0,040$ ).

Зважаючи на повідомлення щодо діагностичного значення співвідношення між рівнем нейтрофілів та

erythrocyte sedimentation rate (ESR) and leukocyte formula were analyzed (Table 2).

Significant differences between the groups are available only in terms of total leukocytes, although there is a clear tendency to increase the percentage of eosinophils and ESR in groups at increased risk of cardiovascular complications. In the group of patients as a whole there is a direct correlation between the level of hsCRP and the number of leukocytes ( $r_s = 0.463$ ,  $p = 0.002$ ), the level of hsCRP and the percentage of eosinophils ( $r_s = 0.416$ ,  $p = 0.035$ ), the level of hsCRP and ESR ( $r_s = 0.440$ ,  $p = 0.040$ ).

Given the reports on the diagnostic value of the relationship between neutrophil and lymphocyte

лімфоцитів (N/L) як доступного для рутинного клінічного використання маркера запальної реакції при оцінці ризику кардіо-церебральних судинних ускладнень, також було проаналізовано й це співвідношення. Не встановлено відмінностей між групами хворих з різним ризиком розвитку тяжких серцево-судинних ускладнень за показником N/L, який в I групі становив  $(1,85 \pm 0,19)$  ум. од., у II –  $(1,81 \pm 0,10)$  ум. од., у III –  $(2,11 \pm 0,26)$  ум. од. Проте при аналізі кореляційних зв'язків між N/L і hsCRP виявлено негативний слабкий зв'язок в групі низького ризику та позитивну кореляцію середнього рівня в групі високого ризику (табл. 3).

При цьому позитивна кореляція середнього рівня між вмістом hsCRP і лімфоцитів наявна в групі низького ризику, тоді як у групі високого ризику позитивна кореляція середнього рівня спостерігається між вмістом hsCRP і нейтрофілів. Це співпадає з опублікованими даними щодо прозапальної ролі нейтрофілів при розвитку атеросклерозу судинної стінки та протективного ефекту лімфоцитів [18, 19]. Отже, на підставі отриманих результатів можна вважати, що співвідношення N/L у хворих з коморбідним перебігом НАЖХП та серцево-судинної системи є перспективним лабораторним маркером для вирішення хворих з високим ризиком прогресування серцево-судинної патології.

Для попередньої оцінки можливості використання показників, що дозволяють діагностувати розвиток окислювального стресу як невід'ємної складової системної запальної реакції, було проаналізовано показники перебігу процесів окислювальної модифікації ліпідів і білків. При аналізі індивідуальних значень показників ліпопероксидації підвищення вмісту ТБКАП визначено у 26 з 34 хворих I

(N / L) levels as a marker of inflammatory response available for routine clinical use in assessing the risk of cardiocerebral vascular complications, this relationship was also analyzed. There were no differences between groups of patients with different risk of severe cardiovascular complications in terms of N / L, which in group I was  $(1.85 \pm 0.19)$  units, in group II –  $(1.81 \pm 0.10)$  units and in III –  $(2.11 \pm 0.26)$  units. However, the analysis of correlations between N / L and hsCRP revealed a negative weak relationship in the low-risk group and a positive correlation of the average level in the high-risk group (Table 3).

In this case, a positive correlation of the average level between the content of hsCRP and lymphocytes is present in the low-risk group, while in the high-risk group, a positive correlation of the average level is observed between the content of hsCRP and neutrophils. This coincides with the published data on the pro-inflammatory role of neutrophils in the development of vascular atherosclerosis and the protective effect of lymphocytes [18, 19]. Therefore, based on the obtained results, we can assume that the N / L ratio in patients with comorbid course of NAFLD and cardiovascular system diseases is a promising laboratory marker for distinguishing patients at high risk of progression of cardiovascular pathology.

To preliminarily assessing the possibility of used indicators to diagnose the development of oxidative stress as an integral part of the systemic inflammatory response, the indicators of the processes of oxidative modification of lipids and proteins were analyzed. In the analysis of individual values of lipoperoxidation indicators, an increase in the content of TBCAP was found in 26 of 34 patients of

### Таблиця 3

Значення коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена ( $r_s$ ) між вмістом нейтрофілів, лімфоцитів, їх співвідношенням (N/L) та рівнем високочутливого СРБ (hsCRP) в групах хворих з різним ризиком розвитку тяжких серцево-судинних ускладнень

Table 3

The value of Spearman's rank correlation coefficients ( $r_s$ ) between the content of neutrophils, lymphocytes, their ratio (N / L) and the level of highly sensitive CRP (hsCRP) in groups of patients with different risk of severe cardiovascular complications

Показники / Indices	Група ризику / Risk group			
	низького / low (I, n = 34)		високого / high (III, n = 26)	
	$r_s$	$p$	$r_s$	$p$
hsCRP і N/L // hsCRP and N/L	-0,488	0,153	0,539	0,048
hsCRP і нейтрофіли / hsCRP and neutrophilic granulocytes	-0,168	0,642	0,564	0,050
hsCRP і лімфоцити / hsCRP and lymphocytes	0,506	0,049	-0,330	0,295

групи, у 16 з 22 – II групи, у 22 з 26 – III групи. Між групами з різним ризиком серцево-судинних ускладнень не встановлено достовірних відмінностей за показниками ліпопероксидації, окрім достовірно збільшеного рівня сполук з ізольованими подвійними зв'язками у хворих II групи відносно показників I групи. Хоча привертають увагу й більш високі середні значення рівнів дієнових та оксодієнових кон'югатів у хворих II групи, які майже в два рази перевищують відповідні значення в інших групах (табл. 4).

Хоча групи не мали достовірних відмінностей за рівнем продуктів окислювальної модифікації білків, підвищення вмісту ДНФГ<sub>430</sub> зареєстровано у 12 з 34 хворих I групи, у 10 з 22 – II групи, у 10 з 26 – III групи. При цьому в усіх групах спостерігалася висока позитивна кореляція між рівнем ДНФГ<sub>370</sub> та ДНФГ<sub>430</sub>: у I групі –  $r_s = 0,820$  ( $p = 0,0001$ ), у II групі –  $r_s = 0,736$  ( $p = 0,010$ ), у III групі –  $r_s = 0,878$

group I, in 16 of 22 – group II, in 22 of 26 – group III. There were no significant differences in lipoper-oxidation rates between the groups with different risks of cardiovascular complications, except for a significantly increased level of compounds with isolated double bonds in group II patients relative to group I. Although higher average values of levels of diene and oxodiene conjugates in patients of group II, which are almost twice higher than the corresponding values in other groups (Table 4).

Although the groups did not have significant differences in the level of products of oxidative modification of proteins, an increase in the content of DNPH<sub>430</sub> was registered in 12 of 34 patients of group I, in 10 of 22 – group II, in 10 of 26 – group III. In all groups there was a high positive correlation between the level of DNPH<sub>370</sub> and DNPH<sub>430</sub>: in group I –  $r_s = 0.820$  ( $p = 0.0001$ ), in group II –  $r_s = 0.736$  ( $p = 0.010$ ), in group III –  $r_s = 0.878$  ( $p = 0.0001$ ).

## Таблиця 4

**Вміст продуктів окислювальної модифікації ліпідів і білків у хворих з різним ризиком розвитку тяжких серцево-судинних ускладнень ( $M \pm m$ )**

**Table 4**

**The content of lipids and proteins products of oxidative modification in patients with different risk of severe cardiovascular complications ( $M \pm m$ )**

Показники Indices	Одиниці Units	Групи ризику / Risk groups			$p$
		низького/low (I, n = 34)	помірного/moderate (II, n = 22)	високого/high (III, n = 26)	
Сполуки з ізольованими подвійними зв'язками Compounds with isolated double bonds	од.оп.г./мл OD per mL	0,754 $\pm$ 0,168	1,450 $\pm$ 0,277	0,796 $\pm$ 0,229	$p_{I,II,III}^a = 0,080$ $p_{I,II}^b = 0,031$ $p_{I,III}^b = 0,846$ $p_{II,III}^b = 0,098$
Дієнові кон'югати Diene conjugates	од.оп.г./мл OD per mL	1,012 $\pm$ 0,223	1,954 $\pm$ 0,463	0,617 $\pm$ 0,117	$p_{I,II,III}^a = 0,196$ $p_{I,II}^b = 0,161$ $p_{I,III}^b = 0,421$ $p_{II,III}^b = 0,121$
Оксодієнові кон'югати Oxodiene conjugates	од.оп.г./мл OD per mL	0,746 $\pm$ 0,140	1,622 $\pm$ 0,565	0,857 $\pm$ 0,109	$p_{I,II,III}^a = 0,568$ $p_{I,II}^b = 0,476$ $p_{I,III}^b = 0,278$ $p_{II,III}^b = 0,888$
ТБКАП TBARP	нмоль/мл nmol per mL	6,032 $\pm$ 0,388	5,684 $\pm$ 0,321	6,023 $\pm$ 0,295	$p_{I,II,III}^a = 0,747$ $p_{I,II}^b = 0,410$ $p_{I,III}^b = 0,769$ $p_{II,III}^b = 0,750$
ДНФГ <sub>370</sub> DNPH <sub>370</sub>	од.оп.г./мл OD per mL	3,326 $\pm$ 0,233	3,096 $\pm$ 0,154	3,254 $\pm$ 0,174	$p_{I,II,III}^a = 0,882$ $p_{I,II}^b = 0,888$ $p_{I,III}^b = 0,722$ $p_{II,III}^b = 0,622$
ДНФГ <sub>430</sub> DNPH <sub>430</sub>	од.оп.г./мл OD per mL	2,086 $\pm$ 0,124	2,201 $\pm$ 0,138	2,192 $\pm$ 0,124	$p_{I,II,III}^a = 0,801$ $p_{I,II}^b = 0,525$ $p_{I,III}^b = 0,769$ $p_{II,III}^b = 0,644$

Примітки: <sup>a</sup>різниця між I, II та III групами за H-тестом Крускала-Уолліса; <sup>b</sup>різниця між зазначеними групами за U-тестом Манна-Уїтні; ТБКАП – продукти, що реагують з тіобарбітуровою кислотою; ДНФГ<sub>370</sub>, ДНФГ<sub>430</sub> – 2,4-динітрофенілгідразони, що визначалися при довжині хвилі 370 і 430 нм, відповідно.

Notes: <sup>a</sup>difference between groups I, II and III on Kruskal-Wallis H-test; <sup>b</sup>difference between these groups according on Mann-Whitney U-test; TBARP – products that react with thiobarbituric acid; DNFG<sub>370</sub>, DNFG<sub>430</sub> – 2,4-dinitrophenylhydrazones, determined at a wavelength of 370 and 430 nm, respectively.



( $p = 0,0001$ ). Це є свідченням одноманітності перебігу процесів окислювальної модифікації білків в усіх групах. Достовірна негативна кореляція середнього рівня між вмістом ДНФГ<sub>430</sub> та hsCRP наявна лише в I групі ( $r_s = -0,573$ ;  $p = 0,016$ ) і не спостерігалася в II і III групах ( $r_s = 0,091$  ( $p = 0,790$ ) і  $r_s = -0,274$  ( $p = 0,365$ ), відповідно). Можливо це є проявом змін швидкості деградації карбонільованих білкових продуктів при різній інтенсивності запального процесу.

Таким чином, проведена оцінка показників, які характеризують процеси окислювальної модифікації ліпідів і білків, показала, що активація процесів ліпопероксидації з підвищенням вмісту ТБКАП спостерігається у більшості хворих в кожній з груп ризику розвитку тяжких серцево-судинних ускладнень (у 76 % обстежених I групи, у 73 % – II групи, у 85 % – III групи), а накопичення ДНФГ<sub>430</sub> – у 35 %, 45 % та 38 %, відповідно.

Слід зазначити, що останнім часом увага дослідників все більше зосереджується на розробленні підходів, за допомогою яких було б можливо вирізняти пацієнтів за схильністю до розвитку ускладнень при коморбідній патології, що асоційована з певними захворюваннями, зокрема НАЖХП та серцево-судинною патологією. Це є одним з напрямів вирішення проблеми забезпечення надання медичної допомоги при хронічному перебігу патологічних процесів з розвитком коморбідної патології, передусім при функціональній недостатності органів і систем органів на тлі сполучнотканинних змін в них. Активно обговорюється значення окремих чинників, у тому числі роль мікробіоти кишечника, у підтриманні метаболічного запалення. Особливої гостроти необхідність подальшого удосконалення алгоритмів діагностики і тактики лікування на підставі науково обґрунтованих підходів набуває при курації пацієнтів старших вікових груп.

Зважаючи на вищезазначене та отримані дані, перспективним напрямом подальших досліджень є перевірка наступної гіпотези: зміни мікробіоти кишечника, розвиток яких може бути пов'язаний із зовнішньосекреторною недостатністю печінки та підшлункової залози при їх жировому переродженні, впливають на підтримання системної запальної реакції низького рівня, прогресування НАЖХП і порушень ліпідного обміну. Це підвищує ризик розвитку тяжких серцево-судинних ускладнень на тлі окислювального стресу в осіб, які зазнали впливу факторів Чорнобильської аварії.

This is the evidence of uniformity of the processes of oxidative modification of proteins in all groups. Significant negative correlation of the mean level between the content of DNP<sub>H430</sub> and hsCRP was available only in group I ( $r_s = -0.573$ ;  $p = 0.016$ ) and was not observed in groups II and III ( $r_s = 0.091$  ( $p = 0.790$ ) and  $r_s = -0.274$  ( $p = 0.365$ ), respectively). Perhaps this is a manifestation of changes in the rate of degradation of carbonylated protein products at different intensities of the inflammatory process.

Thus, the evaluation of indicators characterizing the processes of oxidative modification of lipids and proteins showed that the activation of lipoperoxidation processes with increasing TBARP content was observed in most patients in each group of the risk for severe cardiovascular complications (76 % of subjects in group I, in 73 % – group II, 85 % – group III), and the accumulation of DNP<sub>H430</sub> – in 35 %, 45 % and 38 %, respectively.

It should be noted that in recent years, researchers have increasingly focused on developing approaches that would distinguish patients by susceptibility to complications in comorbid conditions associated with certain diseases, including NAFLD and cardiovascular disease. This is one of the ways to solve the problem of providing medical care in the chronic course of pathological processes with the development of comorbid conditions, especially in functional insufficiency of organs and systems against the background of connective tissue changes in them. The importance of individual factors, including the role of the intestinal microbiota, in maintaining metabolic inflammation is actively discussed. The need for further improvement of diagnostic algorithms and treatment tactics on the basis of scientifically sound approaches becomes especially actual in the supervision of patients of older age groups.

Given the above and the obtained data, a promising area of further research is to test the following hypothesis: changes in intestinal microbiota, the development of which may be associated with exocrine liver and pancreatic insufficiency in their fatty degeneration, affect the maintenance of low-level systemic inflammation, progression of NAFLD and disorders of lipid metabolism. This increases the risk of severe cardiovascular complications due to oxidative stress in people affected by the Chernobyl accident.

## ВИСНОВКИ

1. Аналіз змін рівня в крові hsCRP, продуктів окислювальної модифікації ліпідів і білків, ШОЕ та показників лейкограми свідчить про можливість їх застосування для оцінки рівня системного запалення в осіб, які зазнали впливу факторів Чорнобильської аварії, при одночасному перебігу НАЖХП та хвороб серцево-судинної системи.
2. За рівнем hsCRP наявність субклінічного запалення і ризику розвитку ускладненої серцево-судинної патології встановлена у більшості хворих з НАЖХП (58 %), з них високий ризик був у 32 % хворих, помірний (середній) — у 26 %. Це підтверджувалося наявними кореляційними зв'язками між рівнем hsCRP та кількістю лейкоцитів ( $r_s = 0,463$ ,  $p = 0,002$ ), рівнем hsCRP та відсотком еозинофілів ( $r_s = 0,416$ ,  $p = 0,035$ ), рівнем hsCRP та ШОЕ ( $r_s = 0,440$ ,  $p = 0,040$ ).
3. Активация процесів ліпопероксидації з накопиченням вторинних ТБК-активних продуктів спостерігається у більшості хворих з НАЖХП незалежно від ступеня ризику розвитку тяжких серцево-судинних ускладнень, а підвищення рівня продуктів окислювальної модифікації білків — у 35–45 % хворих.
4. Співвідношення нейтрофіли / лімфоцити позитивно корелює з hsCRP у хворих з коморбідним перебігом НАЖХП та серцево-судинної системи є перспективним доступним лабораторним маркером для вирізнєння хворих з високим ризиком прогресування серцево-судинної патології.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Xu X., Mishra G. D., Jones M. Evidence on multimorbidity from definition to intervention: An overview of systematic reviews. *Ageing Res. Rev.* 2017. Vol. 37. P. 53–68. doi: 10.1016/j.arr.2017.05.003.
2. Halli-Tierney A. D., Scarbrough C., Carroll D. Polypharmacy: evaluating risks and deprescribing. *Am. Fam. Physician.* 2019. Vol. 100, no. 1. P. 32–38.
3. Representation of people with comorbidity and multimorbidity in clinical trials of novel drug therapies: an individual-level participant data analysis / P. Hanlon, L. Hannigan, J. Rodriguez-Perez et al. *BMC Med.* 2019. Vol. 17, no. 1. P. 201. doi: 10.1186/s12916-019-1427-1.
4. Comorbidity scoring with causal disease networks / J. H. Jhee, S. Bang, D.-G. Lee, H. Shin. *IEEE/ACM Trans. Comput. Biol. Bioinf.* 2019. Vol. 16, no. 5. P. 1627–1634. doi: 10.1109/TCBB.2018.2812886.
5. comoRbidity: an R package for the systematic analysis of disease comorbidities / A. Gutierrez-Sacristan, A. Bravo, A. Giannoula et al. *Bioinformatics.* 2018. Vol. 34, no. 18. P. 3228–3230. doi: 10.1093/bioinformatics/bty315.

## CONCLUSIONS

1. Analysis of changes in blood levels of hsCRP, products of oxidative modification of lipids and proteins, ESR and leukogram indicators testify to the possibility of their use for assessing the level of systemic inflammation in persons affected by the Chornobyl accident, with concomitant NAFLD and cardiovascular disease.
2. According to the level of hsCRP, the presence of subclinical inflammation and risk of complicated cardiovascular pathology was found in most patients with NAFLD (58 %), of which 32 % had a high risk and moderate — 26 %. This was confirmed by the existing correlations between the level of hsCRP and leukocyte count ( $r_s = 0.463$ ,  $p = 0.002$ ), the level of hsCRP and percentage of eosinophils ( $r_s = 0.416$ ,  $p = 0.035$ ), the level of hsCRP and ESR ( $r_s = 0.440$ ,  $p = 0.040$ ).
3. Activation of lipoperoxidation processes with accumulation of secondary TBA-active products was observed in most patients with NAFLD regardless of the risk of severe cardiovascular complications, and an increase in the level of products of oxidative modification of proteins — in 35–45 % of patients.
4. The neutrophil / lymphocyte ratio positively correlated with hsCRP in patients with comorbid NAFLD and cardiovascular system and is a promising available laboratory marker for distinguishing patients at high risk of progression of cardiovascular pathology.

## REFERENCES

1. Xu X, Mishra GD, Jones M. Evidence on multimorbidity from definition to intervention: An overview of systematic reviews. *Ageing Res Rev.* 2017;37:53-68. doi: 10.1016/j.arr.2017.05.003.
2. Halli-Tierney AD, Scarbrough C, Carroll D. Polypharmacy: evaluating risks and deprescribing. *Am Fam Physician.* 2019;100(1):32-38.
3. Hanlon P, Hannigan L, Rodriguez-Perez J, Fischbacher C, Welton NJ, Dias S, et al. Representation of people with comorbidity and multimorbidity in clinical trials of novel drug therapies: an individual-level participant data analysis. *BMC Med.* 2019;17(1):201. doi: 10.1186/s12916-019-1427-1.
4. Jhee JH, Bang S, Lee D-G, Shin H. Comorbidity scoring with causal disease networks. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinf.* 2019;16(5):1627-1634. doi: 10.1109/TCBB.2018.2812886.
5. Gutierrez-Sacristan A, Bravo A, Giannoula A, Mayer MA, Sanz F, Furlong LI. comoRbidity: an R package for the systematic analysis of disease comorbidities. *Bioinformatics.* 2018;34(18):3228-3230. doi: 10.1093/bioinformatics/bty315.
6. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic fatty liver disease 2020: the state of the disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1851-1864. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.052.

6. Cotter T. G., Rinella M. Nonalcoholic fatty liver disease 2020: the state of the disease. *Gastroenterology*. 2020. Vol. 158, no. 7. P. 1851–1864. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.052.
7. NAFLD and extra-hepatic comorbidities: current evidence on a multi-organ metabolic syndrome / V. Rosato, M. Masarone, M. Dallio et al. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019. Vol. 16, no. 18. P. 3415. doi: 10.3390/ijerph16183415.
8. Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease / Q. M. Anstee, A. Mantovani, H. Tilg, G. Targher. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 15, no. 7. P. 425–439. doi: 10.1038/s41575-018-0010-0.
9. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement / M. Eslam, P. N. Newsome, S. K. Sarin et al. *J. Hepatol.* 2020. Vol. 73, no. 1. P. 202–209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
10. Denegri A., Boriani G. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and its implications in cardiovascular outcomes. *Curr. Pharm. Des.* 2021. Vol. 27, no. 2. P. 263–275. doi: 10.2174/1381612826666200717090334.
11. Оцінка коморбідної патології в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС з захворюваннями серцево-судинної системи / Д. О. Білий, О. М. Настіна, Г. В. Сидоренко та ін. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2020. Вип. 25. С. 402–420. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-402-420.
12. Бацков С. С., Инжеваткин Д. И. Клиническое значение гипергаммониемии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с неалкогольным стеатогепатитом на доцирротической стадии. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2017. № 3. С. 18–25.
13. Патологія системи травлення / О. В. Гасанова, О. В. Носач, Л. М. Овсяннікова та ін. Тридцять років Чорнобильської катастрофи: радіологічні та медичні наслідки : Національна доповідь України. Київ, 2016. С. 130–134.
14. Ретроспективна оцінка клініко-морфологічних змін гепатобіліарної системи при цирозі печінки в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи / Е. О. Саркісова, В. О. Сушко, А. А. Чумак та ін. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2019. Вип. 24. С. 465–479. doi: 10.33145/2304-8336-2019-24-465-479.
15. Неалкогольний стеатогепатит: уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. 2014. 37 с. Режим доступу: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014\\_826\\_ykpmnd\\_nstpt.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_826_ykpmnd_nstpt.pdf).
16. Неалкогольна жирова хвороба печінки. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. 2014. 55 с. Режим доступу: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014\\_826\\_akn\\_anghp.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_826_akn_anghp.pdf).
17. Бююль А., Цёфель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей / пер. с нем. С.Пб. : ДиаСофтЮП, 2002. 608 с.
7. Rosato V, Masarone M, Dallio M, Federico A, Aglitti A, Persico M. NAFLD and extra-hepatic comorbidities: current evidence on a multi-organ metabolic syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(18):3415. doi: 10.3390/ijerph16183415.
8. Anstee QM, Mantovani A, Tilg H, Targher G. Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(7):425-439. doi: 10.1038/s41575-018-0010-0.
9. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202-209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
10. Denegri A, Boriani G. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and its implications in cardiovascular outcomes. *Curr Pharm Des*. 2021;27(2):263-275. doi: 10.2174/1381612826666200717090334.
11. Belyi D, Nastina O, Sydorenko G, Gabulavichene Z, Kursina N, Bazyka O, et al. The assessment of comorbid pathology in clean-up workers of the accident consequences at the Chernobyl NPP having cardiovascular diseases. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2020;25:402-420. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-402-420.
12. Batskov SS, Inzhevatin DI. [The clinical significance of hyperammonemia in the Chernobyl accident liquidators with nonalcoholic steatohepatitis at the precirrhotic stage]. [*Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*]. 2017;(3):18-25. Russian.
13. Hasanova OV, Nosach OV, Ovsyannikova LM, Sarkisova EO, Chumak AA. [Digestive system pathology]. In: [Thirty years of the Chernobyl disaster: radiological and medical consequences : National Report of Ukraine]. Kyiv, 2016. p. 130-134. Ukrainian.
14. Sarkisova EA, Sushko VO, Chumak AA, Ovsyannikova LM, Nosach OV, Alyokhina SM., et al. Retrospective assessment of clinical-morphological changes of the hepatobiliary system in liver cirrhosis of the Chernobyl NPP accident clean-up workers. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2019;24:465-479. doi: 10.33145/2304-8336-2019-24-465-479.
15. [Non-alcoholic steatohepatitis: unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care] [Internet]. 2014. 37 p. Available from: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014\\_826\\_ykpmnd\\_nstpt.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_826_ykpmnd_nstpt.pdf). Ukrainian.
16. [Non-alcoholic fatty liver disease. Adapted evidence-based clinical guideline] [Internet]. 2014. 55 p. Available from: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014\\_826\\_akn\\_anghp.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_826_akn_anghp.pdf). Ukrainian.
17. Buuyul A., Cefel P. [SPSS: the art of information processing. Analysis of the statistic data and recovery of the latent consistencies]. Sankt Peterburg: DiaSoftYuP; 2002. 608 p. Russian.

18. Qi H., Yang S., Zhang L. Neutrophil extracellular traps and endothelial dysfunction in atherosclerosis and thrombosis. *Front. Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 928. doi: 10.3389/fimmu.2017.00928.
19. Doring Y., Libby P., Soehnlein O. Neutrophil extracellular traps participate in cardiovascular diseases: recent experimental and clinical insights. *Circ. Res.* 2020. Vol. 126, no. 9. P. 1228–1241. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315931.

## ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Носач Олена Василівна**, кандидат медичних наук, старший дослідник, старший науковий співробітник лабораторії молекулярної біології відділу клінічної імунології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ, ORCID: 0000-0001-5218-1489

**Саркісова Елеонора Олександрівна**, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділення гастроентерології відділу терапії радіаційних наслідків, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ, ORCID: 0000-0001-5693-744X

**Альохіна Світлана Михайлівна**, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії молекулярної біології відділу клінічної імунології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

**Плескач Оксана Яківна**, кандидат біологічних наук, завідувач лабораторії клінічної імунології та ізосерології відділу клінічної імунології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

**Литвинець Оксана Михайлівна**, кандидат медичних наук, завідувач клініко-діагностичної лабораторії ННЦРМ, м. Київ, ORCID: 0000-0003-0943-0886

**Овсяннікова Людмила Михайлівна**, доктор медичних наук, професор, заступник начальника науково-координаційного управління НАМН України, м. Київ, ORCID: 0000-0001-5233-1942

**Чумак Анатолій Андрійович**, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, директор Інституту клінічної радіології, ННЦРМ, м. Київ, ORCID: 0000-0002-2117-6174

18. Qi H, Yang S, Zhang L. Neutrophil extracellular traps and endothelial dysfunction in atherosclerosis and thrombosis. *Front Immunol.* 2017;8:928. doi: 10.3389/fimmu.2017.00928.
19. Doring Y, Libby P, Soehnlein O. Neutrophil extracellular traps participate in cardiovascular diseases: recent experimental and clinical insights. *Circ Res.* 2020;126(9):1228-1241. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315931.

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Olena V. Nosach**, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Senior Research Scientist of the Molecular Biology Laboratory, Department of Medical Immunology, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0001-5218-1489

**Eleonora O. Sarkisova**, Candidate of Medical Sciences, Senior Research Scientist of Gastroenterology Unit, Department of Therapy of Radiation Consequences, Institute of Clinical radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0001-5693-744X

**Svitlana M. Alyokhina**, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Senior Research Scientist of the Molecular Biology Laboratory, Department of Clinical Immunology, Institute of Clinical radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

**Oksana Ya. Pleskach**, Candidate of Biological Sciences, Head of Laboratory of clinical immunology and isoserology, Department of Medical Immunology, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

**Oksana M. Lytvynets**, Candidate of Medical Sciences, Head of Clinical-diagnostic laboratory, NRCRM, Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0003-0943-0886

**Liudmyla M. Ovsyannikova**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Chief of Scientific-Coordination Department of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0001-5233-1942

**Anatolii A. Chumak**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Director of Institute of Clinical radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0002-2117-6174

Стаття надійшла до редакції 16.08.2021

Received: 16.08.2021