DOI https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2026.i2.16070
УДК 616-053.2:616.98:578.834.1-036.21:577.175.1

К. В. Козак, ORCID: 0000-0002-5328-4647, SCOPUS: 57211213734

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ОЦІНКА РІВНІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ У ДІТЕЙ ІЗ COVID-19 РІЗНОЇ ТЯЖКОСТІ ТА МУЛЬТИСИСТЕМНИМ ЗАПАЛЬНИМ СИНДРОМОМ І ЇЇ ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ

Вступ. *Ендотеліальна синтаза оксиду азоту (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) відіграє важливу роль у регуляції судинного тонусу, мікроциркуляції та противірусного захисту. Порушення функції eNOS може бути одним із механізмів розвитку ендотеліальної дисфункції, гіпоксії та тяжчого перебігу SARS-CoV-2-інфекції у дітей.*

Мета дослідження – *визначити діагностичну значущість рівня ендотеліальної синтази оксиду азоту в перебігу інфекції SARS-CoV-2 у дитячому віці.*

Методи дослідження. *У дослідження включено 200 дітей із діагностованою коронавірусною хворобою (COVID-19), 40 дітей із мультисистемним запальним синдромом у дітей (MIS-C), а також 45 дітей контрольної групи, не інфікованих вірусом SARS-CoV-2. Вік обстежених дітей становив від 1 місяця до 17 років. Рівень eNOS, кодованої геном NOS3, визначали імуноферментним методом (ELISA) із використанням тест-системи Elabscience Human NOS3/eNOS (Nitric Oxide Synthase 3, Endothelial) ELISA Kit (E-EL-H0755). Статистичну обробку результатів проводили з використанням програмного забезпечення GraphPad Prism 8.4.3 та Statistica 13.0 (StatSoft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA).*

Результати й обговорення. *Встановлено, що у дітей із середньотяжким і тяжким перебігом COVID-19, а також із MIS-C рівень eNOS був достовірно нижчим порівняно зі здоровими дітьми, не інфікованими вірусом SARS-CoV-2. У хлопчиків із COVID-19 рівень eNOS був достовірно нижчим порівняно з пацієнтами з MIS-C ($p<0,05$), тоді як у дівчат статистично значущих відмінностей між групами COVID-19 та MIS-C не виявлено ($p>0,05$). Встановлено, що рівень eNOS <453,00 пг/мл має діагностичне значення для виявлення тяжкого перебігу COVID-19 у дітей віком від 1 місяця до 17 років. Водночас зниження рівня eNOS <427,30 пг/мл асоціюється з підвищенням ймовірності розвитку MIS-C у 2,74 рази.*

Висновки. *Рівень eNOS може розглядатися як потенційний біомаркер тяжчого перебігу інфекції SARS-CoV-2 у дитячому віці, оскільки його зниження асоціюється з тяжчим перебігом COVID-19 та розвитком MIS-C.*

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **ендотеліальна синтаза оксиду азоту; COVID-19; MIS-C, діти.**

ВСТУП. Вивчення ролі ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) при інфекції SARS-CoV-2 у дитячому віці є важливим у контексті порушень легеневої перфузії та розвитку гіпоксії. Власне, eNOS та її продукт − оксид азоту (NO) − відіграють ключову роль у патогенезі COVID-19. Оксид азоту бере участь у регуляції судинного тонусу, агрегації тромбоцитів та імунної відповіді [1, 2]. Зниження активності eNOS асоціюється зі зменшенням продукції оксиду азоту, дефіцит якого в умовах патології може призводити до несприятливих наслідків [3, 4].

Вивчення ролі оксиду азоту при патології дихальної системи за тяжких форм коронавірусної хвороби (COVID-19) продемонструвало позитивний ефект інгаляційного NO [5]. Зокрема, підкреслюється, що застосування NO зменшувало потребу в інвазивній штучній вентиляції легень у дорослих пацієнтів із COVID-19.

Дослідження свідчать, що при дифузному запаленні легеневої тканини та впливі цитокінового шторму, характерних для інфекції SARS-CoV-2, а також унаслідок прямого інфікування ендотеліальних клітин вірусом SARS-CoV-2, розвивається ендотеліальна дисфункція [5, 6]. Водночас підвищується активність аргінази, яка каталізує перетворення аргініну на орнітин та його метаболіти, що призводить до зниження біодоступності L-аргініну та так званого «роз'єднання» eNOS [7]. За таких умов eNOS втрачає здатність продукувати NO і натомість починає генерувати реактивні форми кисню та азоту. Це, своєю чергою, посилює ендотеліальну дисфункцію, порушує вазорегуляцію

© К. В. Козак, 2026

та сприяє розвитку мікротромбозу, що асоціюється з тяжчим перебігом інфекції SARS-CoV-2 [5].

Зниження рівня NO також асоціюється зі зниженням протиінфекційного захисту, оскільки NO має виражені противірусні властивості [6]. Встановлено, що продукція NO індукує експресію генів, стимульованих інтерфероном, а також синтез цитокінів і хемокінів, які забезпечують потужну противірусну відповідь як щодо ДНК-, так і РНК-вірусів, знижуючи рівень їх реплікації [8]. Припускається, що відносно вищий базальний рівень NO у дітей може бути одним із чинників, які частково пояснюють нижчу частоту тяжких форм коронавірусної інфекції та летальних наслідків у цій віковій групі [9].

Таким чином, порушення функції eNOS може бути одним із механізмів формування гіпоксії, мікроциркуляторних розладів та тяжчого перебігу SARS-CoV-2-інфекції у дітей. У зв'язку з цим метою дослідження стало визначення діагностичної значущості рівня ендотеліальної синтази оксиду азоту в перебігу інфекції SARS-CoV-2 у дитячому віці.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У дослідження було включено 200 дітей із діагностованою коронавірусною хворобою (COVID-19), лабораторно підтвердженою методом полімеразної ланцюгової реакції або антигенного тестування, 40 дітей із мультисистемним запальним синдромом у дітей (MIS-C), діагностованим відповідно до критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я [10], а також 45 дітей контрольної групи, не інфікованих вірусом SARS-CoV-2. Вік обстежених дітей становив від 1 місяця до 17 років.

Інформовану згоду на участь у дослідженні було отримано від батьків або законних представників усіх дітей. Дослідження схвалене комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету (протокол № 71 від 25.10.2022 р.) та проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації [11].

Забір крові проводили у першу добу після госпіталізації пацієнтів до педіатричних відділень лікувальних закладів м. Тернополя.

Визначення рівня ендотеліальної NO-синтази (endothelial nitric oxide synthase, eNOS), кодованої геном NOS3, здійснювали імуноферментним методом (ELISA) із використанням тест-системи Elabscience Human NOS3/eNOS (Nitric Oxide Synthase 3, Endothelial) ELISA Kit (E-EL-H0755).

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програмного забезпечення GraphPad Prism 8.4.3 та Statistica 13.0 (StatSoft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA). Кількісні дані представлено у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу [Me (Q1; Q3)]. Порівняльний аналіз кількісних показників між трьома і більше групами здійснювали за допомогою непараметричного критерію Краскела–Уолліса. Для порівняння двох незалежних груп використовували критерій Манна–Уітні.

Визначення порогового рівня ендотеліальної NO-синтази для діагностики тяжкого перебігу COVID-19 та MIS-C проводили із застосуванням ROC-аналізу. Оцінювали площу під ROC-кривою (AUC), 95% довірчий інтервал (ДІ), стандартну похибку, а також визначали оптимальне порогове значення на основі критерію Юдена з урахуванням чутливості та специфічності. Додатково розраховували відношення правдоподібності. Рівень статистичної значущості вважали достовірним при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Встановлено, що у дітей із середньотяжким і тяжким перебігом COVID-19, а також із MIS-C рівень eNOS був достовірно нижчим порівняно зі здоровими дітьми, не інфікованими вірусом SARS-CoV-2 (Рис. 1). Водночас, діти із MIS-C характеризуються достовірно нижчими рівнями eNOS порівняно з пацієнтами з легким і середньотяжким перебігом COVID-19. Рівень eNOS у пацієнтів із тяжким перебігом інфекції SARS-CoV-2 статистично значуще не відрізнявся від значень, отриманих у групі пацієнтів з MIS-C (Рис. 1). Отримані дані узгоджуються з результатами досліджень у дорослій популяції, які також продемонстрували зниження рівня eNOS у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 (6). Слід зазначити, що в дитячій популяції, попри наявність статистично значущих змін рівня маркера між групами спостереження, не зафіксовано настільки вираженого зниження рівня eNOS, як це було продемонстровано у дорослих пацієнтів із COVID-19. Зокрема, у дітей із тяжким перебігом захворювання рівень eNOS знижувався приблизно на 50 % порівняно з контрольною групою, тоді як у дорослих пацієнтів при тяжкому перебігу COVID-19-асоційованої пневмонії його зниження сягало майже чотирикратного рівня відносно контролю [12].

Аналіз статевих відмінностей рівня ендотеліальної NO-синтази не виявив

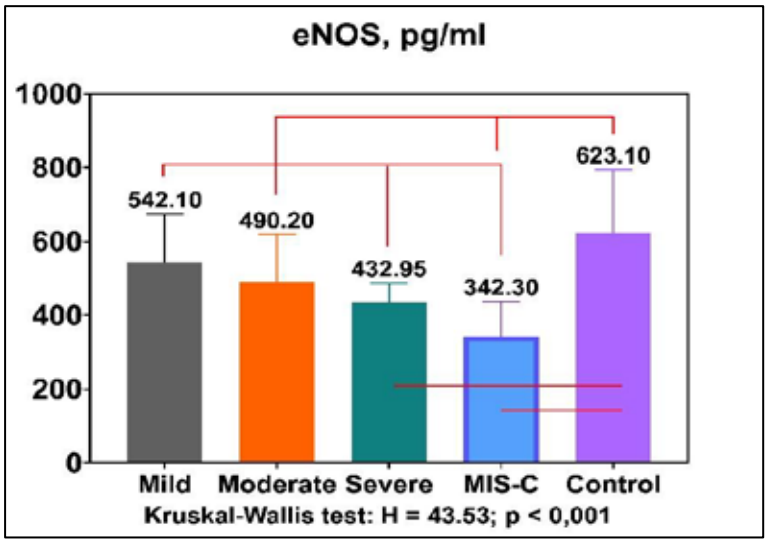

Рис. 1. Рівень рівня ендотеліальної NO-синтази (eNOS) у дітей із COVID-19 різного ступеня тяжкості та мультисистемним запальним синдромом (MIS-C)

достовірних відмінностей між хлопцями та дівчатами в основних групах спостереження (COVID-19, MIS-C, контроль) (табл. 1). Водночас у осіб чоловічої статі з COVID-19 встановлено достовірно нижчий рівень eNOS порівняно з групою MIS-C, тоді як у дівчат статистично значущих відмінностей рівня маркера між групами COVID-19 та MIS-C не виявлено (табл. 1).

Аналіз вікових особливостей змін рівня eNOS не продемонстрував достовірних відмінностей у жодній із груп спостереження (табл. 1). Водночас слід зазначити, що вже з дошкільного віку простежується тенденція до зниження рівня eNOS у пацієнтів, інфікованих вірусом SARS-CoV-2, порівняно з контрольною групою (табл. 1).

З огляду на встановлені відмінності рівня eNOS залежно від тяжкості перебігу інфекції SARS-CoV-2 та клінічної форми захворювання, було проведено визначення порогових значень цього маркера, які можуть мати діагностичне значення для ідентифікації тяжкого перебігу COVID-19 та MIS-C. Оскільки

Таблиця 1 – Статеві та вікові особливості рівня ендотеліальної NO-синтази у дітей з COVID-19, MIS-C та у контрольній групі

Група		COVID-19	MIS-C	Контроль	H, p
Стать					
	Хлопці	531,00 (413,60; 672,90)	342,30 (289,23; 421,13)	655,65 (532,10; 929,75)	H=20,74; p<0,001*
	Дівчата	463,20 (423,70; 622,70)	361,20 (312,75; 439,20)	611,30 (526,90; 623,10)	H=11,66; p=0,003*
p		0,292	0,514	0,213	
Вік					
	<1 року	532,10 (438,40; 672,90)	–	–	
	1-2 роки	537,50 (452,10; 654,90)	380,40 (300,90; 402,10)	–	p=0,079
	3-5 років	435,60 (341,80; 634,20)	424,16 (344,44; 538,10)	663,70 (555,20; 918,70)	H=8,65; p=0,013*
	6-11 років	500,80 (382,00; 673,20)	331,80 (273,50; 426,25)	532,10 (463,90; 630,10)	H=10,14; p=0,006*
	12-17 років	453,90 (407,90; 601,30)	307,80 (297,17; 312,41)	702,00 (617,20; 944,65)	H=16,81; p<0,001*
H, p		H=4,68; p=0,322	H=4,50; p=0,212	H=4,69; p=0,096	

Примітка 1. H, p – критерій Краскела-Уолліса та рівень його статистичної достовірності.

*Примітка 2. * – статистично значущий результат (p<0,05).*

достовірних вікових і статевих відмінностей рівня eNOS не виявлено, аналіз проводили без урахування віку та статі обстежених, лише залежно від клінічної тяжкості перебігу інфекції SARS-CoV-2.

Встановлено, що рівень eNOS нижче 453,00 пг/мл має діагностичне значення для виявлення тяжкого перебігу COVID-19 у дітей віком від 1 місяця до 17 років (рис. 2, табл. 2). Водночас зниження рівня eNOS нижче 427,30 пг/мл асоціюється з підвищенням ймовірності розвитку MIS-C у 2,74 рази (рис. 2, табл. 2).

Отримані порогові значення у дитячій популяції є вищими порівняно з показниками, визначеними як діагностично значущі у дорослих. Зокрема, встановлено, що рівень сироваткового eNOS ≤327,09 пг/мл (AUC=0,861; p<0,001) асоціюється з потребою в оксигенотерапії у дорослих пацієнтів [12]. Виявлений патерн підкреслює необхідність окремого вивчення діагностичної значущості цього маркера саме в дитячій популяції та свідчить про обмеженість прямого екстраполювання даних, отриманих у дорослих, на дітей.

ВИСНОВКИ. Перебіг коронавірусної інфекції у дитячому віці характеризується специфічними клінічними та біохімічними особливостями, серед яких важливе значення має ендотеліальна синтаза оксиду азоту. Встановлено, що рівень eNOS знижується зі зростанням тяжкості перебігу COVID-19, а також при розвитку мультисистемного запального синдрому у дітей.

Визначені порогові значення eNOS можуть розглядатися як потенційні діагностичні

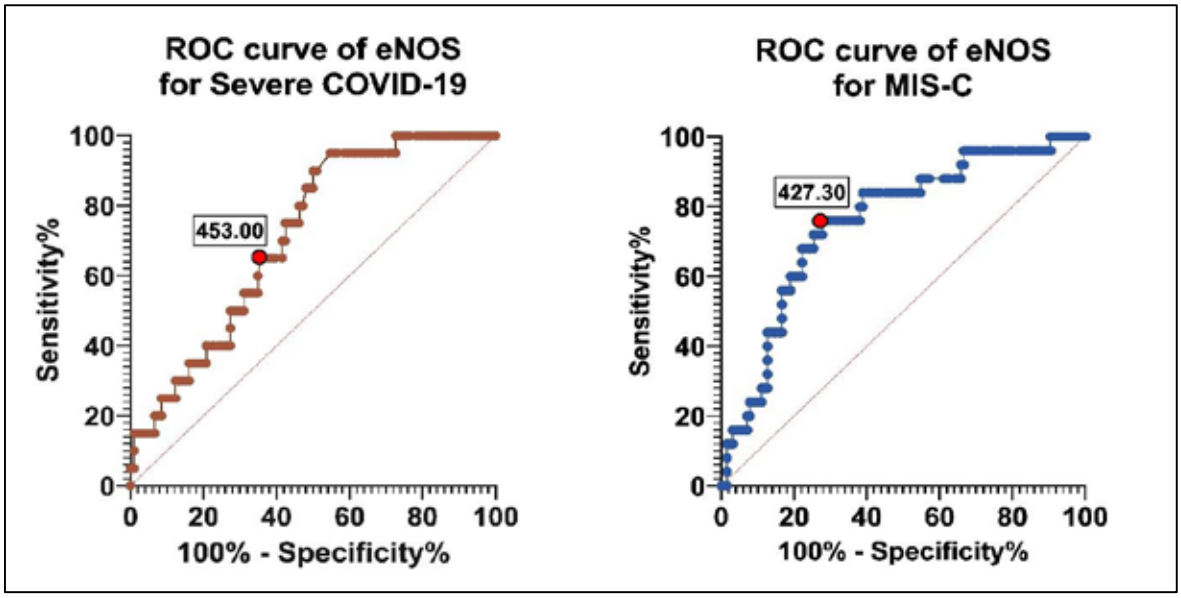

Рис. 2. ROC-аналіз визначення порогових рівнів eNOS для виявлення тяжкого перебігу COVID-19 у дітей та MIS-C

Таблиця 2 – Результати ROC-аналізу визначення порогових рівнів eNOS для виявлення тяжкого перебігу COVID-19 у дітей та MIS-C

	eNOS, пг/мл	
Параметр	Тяжкий перебіг COVID-19	MIS-C
Площа під кривою (AUC)	0,712	0,757
Стандартна помилка	0,054	0,051
95 % ДІ AUC	0,607−0,817	0,658−0,857
p	0,003*	<0,001*
Порогове значення	453,00	427,30
Чутливість (95% ДІ)	65,00 (43,29−81,88)	76,00 (56,57−88,50)
Специфічність (95% ДІ)	64,15(54,67−72,64)	72,22 (63,83−79,30)
Відношення правдоподібності	1,81	2,74

*Примітка. * – статистично достовірні результати.*

маркери тяжчого перебігу інфекції SARS-CoV-2 у дітей. Водночас отримані результати вказують на можливу роль eNOS як мішені для подальших досліджень терапевтичних підходів, спрямованих на корекцію ендотеліальної дисфункції та зменшення ризику несприятливих віддалених мультисистемних наслідків.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ФІНАНСУВАННЯ: самофінансування.

ВІДПОВІДНІСТЬ МАТЕРІАЛІВ СТАТТІ ЩОДО ПРОВЕДЕННЯ ОБСТЕЖЕНЬ/ДОСЛІДЖЕНЬ/ЛІКУВАННЯ НОРМАМ БІОЕТИКИ: інформовану згоду на участь у дослідженні було отримано від батьків або законних представників усіх дітей. Дослідження схвалене комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету (протокол № 71 від 25.10.2022 р.) та проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Усі учасники дослідження підписали поінформовану добровільну згоду на участь у дослідженні.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ДОСТУПНІСТЬ ПЕРВИННИХ ДАНИХ: первинні дані, що підтверджують результати цього дослідження доступні за обґрунтованим запитом до авторів, з урахуванням вимог конфіденційності та етичних норм.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИКОРИСТАННЯ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ: автори рукопису засвідчують, що у процесі проведення дослідження та підготовки цього рукопису не використовували жодних інструментів або сервісів генеративного штучного інтелекту для виконання будь-яких завдань, перелічених у Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту «GAIDeT» (Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy, 2025 р.). Усі етапи роботи – від концептуалізації до фінального редагування – виконані без залучення генеративного штучного інтелекту, виключно авторами.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. İdikut, A., Değer, İ., Göktaş, G., Karahan, S., Sarınç, S., Köksal, D., et al. (2025). Association of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms with clinical severity in patients with COVID-19. *Journal of Clinical Medicine*, 14(6), 1931. https://doi.org/10.3390/jcm14061931

2. Ismael, S., Umar, M., Ouvrier, B., Hall, G., Cummins, M., Sapkota, A., et al. (2025). SARS-CoV-2 (MA10) infection aggravates cerebrovascular pathology in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice. *Viruses*, 17(6), 784. https://doi.org/10.3390/v17060784

3. Janaszak-Jasiecka, A., Płoska, A., Wierońska, J. M., Dobrucki, L. W., & Kalinowski, L. (2023). Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: Molecular mechanisms as potential therapeutic targets. *Cellular & Molecular Biology Letters, 28*(1), 21. https://doi.org/10.1186/s11658-023-00423-2

4. Förstermann, U., & Münzel, T. (2006). Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease. *Circulation, 113*(13), 1708–1714. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602532

5. Guimarães, L. M. F., Rossini, C. V. T., & Lameu, C. (2021). Implications of SARS-CoV-2 infection on eNOS and iNOS activity: Consequences for the respiratory and vascular systems. *Nitric Oxide, 111–112*, 64–71. https://doi.org/10.1016/j.niox.2021.04.003

6. Recchia Luciani, G., Visigalli, R., Dall'Asta, V., Rotoli, B. M., & Barilli, A. (2025). Cytokines from macrophages activated by spike S1 of SARS-CoV-2 cause eNOS/arginase imbalance in endothelial cells. *International Journal of Molecular Sciences, 26*(12), 5916. https://doi.org/10.3390/ijms26125916

7. Gielis, J. F., Lin, J. Y., Wingler, K., Van Schil, P. E. Y., Schmidt, H. H. H. W., & Moens, A. L. (2011). Pathogenetic role of eNOS uncoupling in cardiopulmonary disorders. *Free Radical Biology and Medicine, 50*(7), 765–776. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.018

8. Mehta, D. R., Ashkar, A. A., & Mossman, K. L. (2012). The nitric oxide pathway provides innate antiviral protection in conjunction with the type I interferon pathway in fibroblasts. *PLoS ONE, 7*(2), Article e31688. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031688

9. Guan, S. P., Seet, R. C. S., & Kennedy, B. K. (2020). Does eNOS-derived nitric oxide protect the young from severe COVID-19 complications? *Ageing Research Reviews, 64*, Article 101201. https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101201

10. World Health Organization. (2020). *Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19*. Retrieved from: https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19

11. World Medical Association. (2024). *WMA Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects*. Retrieved from: http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html

12. Riabokon, O. V., Kuliesh, I. O., Bielenichev, I. F., & Riabokon, Y. Y. (2024). The endothelial NO synthase content in the blood serum of patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia in association with hemostatic parameters depending on the clinical course and its prognostic significance. *Zaporozhye Medical Journal, 26*(6), 450–456. https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.6.310243

Адреса для листування: *kozakk@tdmu.edu.ua*

K. V. Kozak
IVAN HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

ASSESSMENT OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE LEVELS IN CHILDREN WITH COVID-19 OF VARYING SEVERITY AND MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN, AND ITS DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE

Summary

Introduction. *Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) plays an important role in the regulation of vascular tone, microcirculation, and antiviral defense. Impaired eNOS function may represent one of the mechanisms underlying endothelial dysfunction, hypoxia, and a more severe course of SARS-CoV-2 infection in children.*

The aim of the study *− to determine the diagnostic significance of endothelial nitric oxide synthase levels in the course of SARS-CoV-2 infection in children.*

Research Methods. *The study included 200 children diagnosed with coronavirus disease 2019 (COVID-19), 40 children with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), and 45 children in the control group who were not infected with SARS-CoV-2. The age of the examined children ranged from 1 month to 17 years. The level of eNOS, encoded by the NOS3 gene, was determined using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with the Elabscience Human NOS3/eNOS (Nitric Oxide Synthase 3, Endothelial) ELISA Kit (E-EL-H0755). Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 8.4.3 and Statistica 13.0 (StatSoft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA).*

Results and Discussion. *Children with moderate and severe COVID-19, as well as those with MIS-C, had significantly lower eNOS levels compared with healthy children not infected with SARS-CoV-2. Among boys with COVID-19, eNOS levels were significantly lower than in boys with MIS-C ($p<0.05$), whereas no statistically significant differences between the COVID-19 and MIS-C groups were observed among girls ($p>0.05$). An eNOS level below 453.00 pg/mL was found to have diagnostic significance for identifying severe COVID-19 in children aged 1 month to 17 years. At the same time, an eNOS level below 427.30 pg/mL was associated with an increased likelihood of MIS-C, with a positive likelihood ratio of 2.74.*

Conclusions. *eNOS may be considered a potential biomarker of a more severe course of SARS-CoV-2 infection in children, as its decrease is associated with severe COVID-19 and the development of MIS-C.*

KEY WORDS: **endothelial nitric oxide synthase; COVID-19; MIS-C; children.**

Дата першого надходження статті до видання: 03.04.2026
Дата прийняття статті до друку після рецензування: 29.04.2026
Дата публікації (оприлюднення) статті: 27.05.2026