DOI 10.11603/24116-4944.2025.2.15818
УДК 616.98:578.834.1-053.2+577.112.5

©К. В. Козак, Г. А. Павлишин
Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

СТАТЕВІ ТА ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ РІВНЯ ЕНДОТЕЛІНУ-1 У ДІТЕЙ, ІНФІКОВАНИХ SARS-COV-2

Мета дослідження − встановити вікові та статеві особливості рівня ентоделіну-1 (ЕТ-1) у дітей із коронавірусною хворобою (COVID-19) та мультисистемним запальним синдромом (MIS-C).

Матеріали та методи. У дослідження включено 200 дітей із COVID-19 та 40 дітей із MIS-C. Середній вік пацієнтів із COVID-19 становив 3,00 (0,75; 9,00) роки, у групі MIS-C – 7,50 (3,88; 10,00) року (p<0,05). За статевим розподілом групи не відрізнялися (p>0,05). Концентрацію ЕТ-1 визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи Human ET-1 (Endothelin-1) ELISA Kit.

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що рівень ендотеліну-1 (ЕТ-1) у дітей із MIS-C (25,76 (18,41; 33,75) пг/мл) достовірно перевищував значення у дітей із гострою інфекцією SARS-CoV-2 (9,95 (5,66; 12,96) пг/мл) (p<0,001). У групі MIS-C хлопчики мали статистично вищі рівні ЕТ-1 порівняно з дівчатками – 31,50 (22,27; 39,75) пг/мл та 15,22 (10,43; 22,09) пг/мл відповідно (p<0,05). У групі COVID-19 статевих відмінностей не виявлено (p>0,05). У пацієнтів із COVID-19 встановлено зростання рівня ЕТ-1 із віком обстежених (B=1,34; SE=0,66; p=0,047). У дітей із MIS-C як чоловіча стать (B=-25,41; SE=8,06; p=0,007), так і старший вік (B=11,10; SE=3,14; p=0,003) асоціювалися з вищими концентраціями ЕТ-1.

Висновки. Результати дослідження достовірно засвідчують вищі рівні ЕТ-1 у дітей із MIS-C порівняно з пацієнтами з COVID-19. Отримані дані підкреслюють важливу роль статевих та вікових факторів у формуванні ендотеліальної дисфункції у дітей із COVID-19 та MIS-C, що може мати практичне значення для прогнозування ендотеліального ураження у пацієнтів дитячого віку.

Ключові слова: ендотелін-1; COVID-19; MIS-C; діти.

K. V. Kozak, H. A. Pavlyshyn
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SEX- AND AGE-RELATED FEATURES OF ENDOTHELIN-1 LEVELS IN CHILDREN INFECTED WITH SARS-COV-2

The aim of the study − to determine age- and sex-related differences in endothelin-1 (ET-1) levels in children with coronavirus disease (COVID-19) and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C).

Materials and Methods. The study included 200 children with COVID-19 and 40 children with MIS-C. The median age of patients with COVID-19 was 3.00 (0.75; 9.00) years, whereas in the MIS-C group it was 7.50 (3.88; 10.00) years (p<0.05). The groups did not differ by sex distribution (p>0.05). ET-1 concentrations were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with the Human ET-1 (Endothelin-1) ELISA Kit.

Results and Discussion. ET-1 levels in children with MIS-C (25.76 (18.41; 33.75) pg/mL) were significantly higher than in those with acute SARS-CoV-2 infection (9.95 (5.66; 12.96) pg/mL) (p<0.001). In the MIS-C group, boys had significantly higher ET-1 levels compared with girls − 31.50 (22.27; 39.75) pg/mL and 15.22 (10.43; 22.09) pg/mL, respectively (p<0.05). No sex-related differences were found in the COVID-19 group (p>0.05). Among children with COVID-19, ET-1 levels increased with age (B=1.34; SE=0.66; p=0.047). In the MIS-C group, both male sex (B=-25.41; SE=8.06; p=0.007) and older age (B=11.10; SE=3.14; p=0.003) were associated with higher ET-1 concentrations.

Conclusions. The study results demonstrated significantly higher ET-1 levels in children with MIS-C compared with those with COVID-19. The data highlight the important role of sex and age factors in the development of endothelial dysfunction in pediatric patients with COVID-19 and MIS-C, which may have practical implications for predicting endothelial involvement in children.

Key words: endothelin-1; COVID-19; MIS-C; children.

ВСТУП. Ендотеліальну дисфункцію розглядають як одну із ключових детермінант тяжкості перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) як у дорослих, так і дітей [1–3]. Першопричинами її виникнення є пряме ушкодження ендотелію вірусом SARS-CoV-2 із розвитком ендотеліїту, а також системна запальна відповідь організму, апоптоз і піроптоз ендотеліальних клітин [1, 4].

Серед широкого спектра маркерів ендотеліальної дисфункції значну увагу приділяють ендотеліну-1 (ЕТ-1) – потужному вазоактивному, зокрема вазоконстрикторному, пептиду, що продукується ендотеліальними клітинами [1, 5, 6]. Окрім вазоконстрикторної дії, ЕТ-1 спричиняє фіброз судинних клітин, стимулює продукцію активних форм кисню, а також активує транскрипційні фактори, зокрема NF-κB, що приводить до утворення супероксид-аніону та секреції прозапальних цитокінів (TNF-α, IL-1, IL-6) [6]. В умовах запалення прозапальні цитокіни, своєю чергою, додатково модулюють секрецію ЕТ-1 [6].

Високі концентрації ЕТ-1 реєстрували у дорослих госпіталізованих пацієнтів із гострою інфекцією SARS-CoV-2; важливо підкреслити, що його рівень зростав із тяжкістю захворювання й достовірно перевищував показники у групі хворих із легким перебігом [6–8]. Водночас саме ЕТ-1 розглядають як незалежний предиктор госпіталізації, а також летального наслідку [7–9]. Важливо зазначити, що рівень ЕТ-1, незалежно від віку пацієнтів, тяжкості

хвороби та наявності супутніх патологій, асоціювався із підвищеним ризиком 30-денної смертності [1]. Такий патерн притаманний дорослій популяції, тому питання вивчення ролі цього пептиду в патогенезі гострого перебігу SARS-CoV-2-інфекції у дітей, як і його вікові особливості, залишається актуальним і пріоритетним.

З огляду на розвиток ендотеліїту та пов'язане з ним мультисистемне ураження, особливо вирізняють роль ЕТ-1 у патогенезі мультисистемного запального синдрому в дітей (MIS-C) − віддаленого наслідку інфекції SARS-CoV-2, що створює передумови для більш маніфестного ураження судин [10−12]. Високі концентрації ЕТ-1 пов'язують із гострим ушкодженням легень, легеневою гіпертензією, гострою нирковою недостатністю, ураженням серцево-судинної системи та сепсисом, що ще більше підкреслює значущість його вивчення в контексті не лише гострого COVID-19, але й MIS-C [1, 6, 8, 13, 14].

Таким чином, численні дані свідчать про роль ендотеліальної дисфункції та ЕТ-1 у патогенезі тяжких форм COVID-19, а також про значущу роль цього пептиду в розвитку MIS-C. Водночас, на сьогодні дані щодо вікових та статевих особливостей регуляції рівня ЕТ-1 в умовах гострої інфекції SARS-CoV-2 та MIS-C залишаються обмеженими. Це є критично важливим для розуміння механізмів ендотеліальної дисфункції у дитячому віці та для розробки ефективних терапевтичних підходів до її корекції.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – встановити вікові та статеві особливості рівня ентоделіну-1 у дітей із коронавірусною хворобою та мультисистемним запальним синдромом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. У дослідження залучено 200 дітей із коронавірусною хворобою (COVID-19), підтвердженою за допомогою ПЛР-тестування або швидкого антиген-тесту, а також 40 дітей із мультисистемним запальним синдромом (MIS-C) відповідно до критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [15]. Середній вік обстежених, включених у групу COVID-19, склав 3,00 (0,75; 9,00) роки, тоді як пацієнти з MIS-C були переважно шкільного віку – 7,50 (3,88; 10,00) року ($p<0,05$). За статевою структурою групи не відрізнялися ($p>0,05$): серед дітей із COVID-19 було 103 хлопчики (51,5 %) та 97 дівчаток (48,5 %), у групі MIS-C – 24 хлопчики (60,0 %) та 16 дівчаток (40,0 %).

Інформовану згоду на участь у дослідженні отримано від усіх батьків або законних представників пацієнтів. Виконання науково-дослідної роботи погоджено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 71 від 25 жовтня 2022 р.).

Забір венозної крові проводили протягом перших 24 год після госпіталізації пацієнта та до початку медикаментозної терапії з метою мінімізації впливу лікування на лабораторні показники.

Рівень ендотеліну-1 визначали методом імуноферментного аналізу із використанням тест-системи Human ET-1 (Endothelin 1) ELISA Kit (Catalog No: E-EL-H0064), відповідно до інструкцій виробника.

Для обробки даних (статистичної та графічної) використовували GraphPad Prism 8.4.3 та Statistica 13.0 (StatSoft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA). Оскільки розподіл кількісних показників не відповідав нормальному, для міжгрупового порівняння застосовували непараметричні критерії Манна – Уїтні та Краскела – Уолліса. Для аналізу таблиць 2×2 використовували двосторонній точний критерій Фішера. Множинний регресійний аналіз застосовували для виявлення потенційно прогностично значущих предикторів рівня ендотеліну-1 у дітей із COVID-19 та MIS-C. Порогом статистичної значущості вважали $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Встановлено, що рівень ендотеліну-1 (ЕТ-1) у дітей із MIS-C (25,76 (18,41; 33,75) пг/мл) достовірно перевищував значення у дітей із гострою інфекцією SARS-CoV-2 (9,95 (5,66; 12,96) пг/мл) ($p<0,001$) (рис. 1). Ці результати засвідчують значущу активацію ендотеліальної системи при MIS-C порівняно з COVID-19. У контексті MIS-C патофізіологічні аспекти залучення ЕТ-1 подібні до тих, які притаманні сепсису, адже обидва стани асоціюються із розвитком запалення у стінках судин, збільшенням експресії молекуд адгезії на ендотеліальних клітинах, посиленням проникності судин, міграцією лейкоцитів та стимуляцією агрегації поліморфноядерних нейтрофілів [6]. Варто підкреслити, що в умовах тяжкої системної запальної відповіді, як при сепсисі, так і при тяжкому перебігу COVID-19 та MIS-C, надлишкова продукція ЕТ-1 відіграє важливу роль у патогенезі кардіального ураження – порушенні коронарної перфузії та ураженні коронарних судин, міокардиті, розвитку дисфункції лівого шлуночка та серцевої недостатності [6]. Власне, наше дослідження демонструє подібні результати. Діти зі структурним ураженням серцево-судинної системи при MIS-C та тяжкому перебігу COVID-19 характеризувалися удвічі вищими рівнями ЕТ-1 (22,27 (18,33; 33,75) пг/мл) порівняно з дітьми із COVID-19 при відсутності кардіального ураження (10,63 (6,50; 14,80) нг/мл) ($p<0,001$).

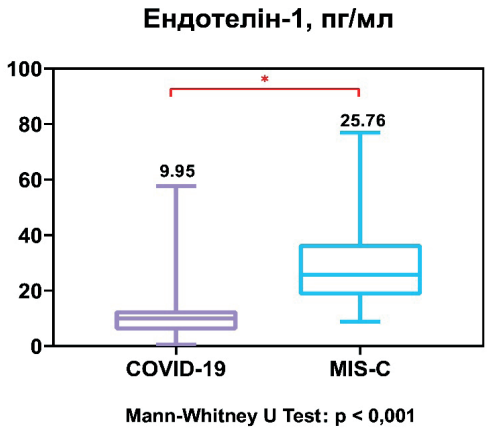

Рис. 1. Рівні ендотеліну-1 у дітей із коронавірусною хворобою та мультисистемним запальним синдромом.

Враховуючи встановлені міжгрупові відмінності, було проведено аналіз впливу статі та віку на рівень ЕТ-1 в обох досліджуваних групах. У групі дітей із COVID-19 не виявлено достовірних відмінностей у концентрації ЕТ-1 між хлопчиками та дівчатками ($p>0,05$). Натомість у групі MIS-C рівні ЕТ-1 у хлопчиків були статистично вищими порівняно з дівчатками ($p<0,05$). Також встановлено, що у дівчаток рівень ЕТ-1 не відрізнявся при різних клінічних формах інфекції SARS-CoV-2, тоді як у хлопчиків значення ЕТ-1 у групі MIS-C перевищували показники у групі COVID-19 ($p<0,05$) (рис. 2). Отримані результати

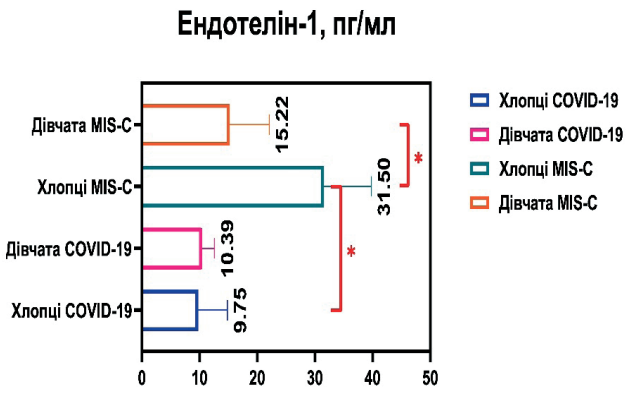

Рис. 2. Статеві особливості рівня ендотеліну-1 у дітей із COVID-19 та MIS-C.

свідчать про більш виражену ендотеліальну дисфункцію у хлопчиків із MIS-C порівняно з дівчатами з MIS-C.

Встановлені гендерні відмінності корелюють із даними літератури, отриманими переважно у дорослих, де продемонстровано важливу роль статевих гормонів у регуляції продукції та вивільнення ЕТ-1. Естрадіол знижує експресію та секрецію ЕТ-1 ендотеліоцитами за рахунок впливу на регуляцію відповідних генів, а також опосередковано гальмує синтез ЕТ-1 [16–20]. Варто окреслити, що в умовах дії естрадіолу знижується кількість ендотеліальних клітин, які секретують ЕТ-1 у відповідь на стимуляцію ангіотензином II [21, 22]. Власне ангіотензин II регулює транскрипційний фактор активатор білка-1 (АР-1), який є одним із промоторів активації гена ЕТ-1 [13]. Водночас естрадіол може мати непрямий пригнічувальний вплив на ЕТ-1 через стимуляцію синтезу оксиду азоту (NO), який, своєю чергою, інгібує продукцію ЕТ-1 [18].

Тестостерон, навпаки, збільшує кількість клітин, що продукують ЕТ-1 [21, 22]. Pearson та співавт. (2008) у своїх дослідженнях продемонстрували, що тестостерон також підвищує рівень мРНК ЕТ-1 у судинних ендотеліоцитах, що додатково сприяє зростанню концентрації цього вазоактивного пептиду [21]. Варто окреслити, що за умов зниженого рівня тестостерону спостережено компенсаторне підвищення ЕТ-1, що відзначено у чоловічій популяції [23].

Отже, рівень ЕТ-1 при інфекції SARS-CoV-2 у дитячому віці визначається не лише формою перебігу захворювання та інтенсивністю системного запалення, але й статевим гормональним чинником, який особливо важливо враховувати при менеджменті пацієнтів пубертатного віку.

Аналіз вікових особливостей рівня ЕТ-1 у кожній із досліджуваних груп не виявив достовірних відмінностей між віковими підгрупами. Однак у всіх вікових категоріях рівень ЕТ-1 у дітей із MIS-C перевищував відповідні показники у групі COVID-19, що свідчить про наростання ендотеліальної дисфункції при MIS-C незалежно від віку пацієнта ($p<0,05$) (табл. 1).

Для оцінки сумарного впливу статі та віку на рівень ЕТ-1 було проведено регресійний аналіз у кожній групі окремо. У дітей із COVID-19 модель множинної лінійної регресії не досягла статистичної значущості ($p>0,05$), що свідчить про відсутність одночасного статистично значущого впливу обох предикторів на рівень ЕТ-1. Незважаючи на це, в межах отриманої регресійної моделі продемонстровано тенденцію до підвищення концентрації ендотеліну-1 із дорослішанням дитини ($p<0,05$), тоді як стать не мала суттєвого впливу на рівень ЕТ-1 у цій групі ($p>0,05$) (табл. 2).

Таблиця 1. **Вікові особливості рівня ендотеліну-1 у дітей із COVID-19 та MIS-C**

Вікова група	COVID-19			MIS-C		
	Q25	Median	Q75	Q25	Median	Q75
<1 року	5,49	8,80	12,62	–	–	–
1–2 роки	3,44	6,95	13,26	14,74	19,56*	21,49
3–5 років	6,83	9,53	12,88	18,33	24,08*	31,50
6–11 років	8,88	10,86	12,90	27,14	33,40*	39,75
12–17 років	9,38	11,27	18,38	17,30	48,35*	73,91
H, p	H=4,03; p=0,402			H=4,30; p=0,231		

Примітки:
1. H, p – критерій Краскела – Уолліса та рівень його статистичної достовірності.
2. * – статистично значуща різниця між групами COVID-19 та MIS-C ($p<0,05$).

Таблиця 2**. Вплив віку та статі на рівень ендотеліну-1 у дітей із COVID-19**

Показник	β	Стандартна похибка β	B	Стандартна похибка B	t	p
Константа			6,74	3,80	1,77	0,081
Стать	0,01	0,12	0,10	1,95	0,05	0,957
Вік	0,24	0,12	1,34	0,66	2,03	0,047*

Примітка. * – статистично значущий результат.

У дітей із MIS-C модель множинної лінійної регресії виявилася статистично значущою (F=9,28; p=0,003) та пояснювала 57,0 % дисперсії рівня ЕТ-1 (R^2=0,57; скоригований R^2=0,51). Аналіз регресійних коефіцієнтів показав, що як стать, так і вік є значущими предикторами рівня ЕТ-1. Чоловіча стать асоціювалася з достовірно вищими показниками ЕТ-1 (B=-25,41; SE=8,06; p=0,007), а підвищення віку пацієнта також відображалося на зростанні рівня ЕТ-1 (B=11,10; SE=3,14; p=0,003) у пацієнтів із MIS-C (табл. 3).

Слід окреслити, що, незважаючи на відсутність достовірних відмінностей у рівнях ЕТ-1 між дітьми різних вікових груп у межах кожної з досліджуваних груп, проведений регресійний аналіз засвідчив достовірний вплив вікового фактора на рівень ЕТ-1. Літературні дані свідчать, що найвищі значення ЕТ-1 характерні для вікової групи до 3 місяців, після чого рівень поступово зменшується і залишається практично стабільним до періоду пубертату та дорослого віку [24]. Водночас зростання рівня ЕТ-1, виявлене нами у старших дітей, може бути пояснено початком пубертатного періоду та збільшенням секреції статевих гормонів, зокрема тестостерону, який стимулює продукцію ЕТ-1 ендотеліоцитами.

Таблиця 3. **Вплив віку та статі на рівень ендотеліну-1 у дітей із MIS-C**

Показник	β	Стандартна похибка β	B	Стандартна похибка B	t	p
Константа			33,78	11,93	2,83	0,013*
Стать	-0,57	0,18	-25,41	8,06	-3,15	0,007*
Вік	0,63	0,18	11,10	3,14	3,53	0,003*

Примітка. * − статистично значущий результат.

ВИСНОВКИ. Отже, результати дослідження засвідчують достовірно вищі рівні ЕТ-1 у дітей із MIS-C порівняно з пацієнтами із COVID-19. Отримані дані підкреслюють важливу роль статевих та вікових факторів у формуванні ендотеліальної дисфункції у дітей із COVID-19 та MIS-C, що може мати практичне значення для прогнозування ендотеліального ураження у пацієнтів дитячого віку.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Зважаючи на встановлені особливості рівня ЕТ-1 та його провідну роль у розвитку ендотеліальної дисфункції, подальші дослідження із включенням ширшої вибірки пацієнтів у кожну вікову групу є необхідними для чіткого окреслення вікових і статевих відмінностей цього діагностично значущого пептиду. Такий підхід дозволить у майбутньому визначити референтні та діагностично значущі рівні ЕТ-1 для дітей різного віку та статі з COVID-19 чи MIS-C, що сприятиме удосконаленню персоналізованих підходів до ведення таких пацієнтів.

СПИСОК БІБЛІОГРАФІЧНИХ ПОСИЛАНЬ

1. The Association of Endothelin-1 with Early and Long-Term Mortality in COVID-19 / L. Turgunova et al. *Journal of Personalized Medicine*. 2023. Vol. 13, No. 11. P. 1558. DOI: 10.3390/jpm13111558.

2. Xu S., Ilyas I., Weng J. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2023. Vol. 44, No. 4. P. 695–709. DOI: 10.1038/s41401-022-00998-0.

3. Clinical Implications of COVID-19-Related Endothelial Dysfunction / M. Aljadah et al. *JACC: Advances.* 2024. Vol. 3, No. 8. P. 101070. DOI: 10.1016/j.jacadv.2024.101070.

4. Endothelial dysfunction contributes to severe COVID-19 in combination with dysregulated lymphocyte responses and cytokine networks / L. Ruhl et al. *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 2021. Vol. 6, No. 1. P. 418. DOI: 10.1038/s41392-021-00819-6.

5. Endotheliopathy in Acute COVID-19 and Long COVID / A. G. Vassiliou et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, No. 9. P. 8237. DOI: 10.3390/ijms24098237.

6. The Involvement of Endothelin-1 in Sepsis and Organ Dysfunction – A Novel Biomarker in Patient Assessment / C. S. Prepeliuc et al. *Biomedicines*. 2025. Vol. 13, No. 10. P. 2480. DOI: 10.3390/biomedicines13102480.

7. Endothelin-1 is increased in the plasma of patients hospitalised with Covid-19 / G. R. Abraham et al. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2022. Vol. 167. P. 92–96. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2022.03.007.

8. Banecki K. M. R. M., Dora K. A. Endothelin-1 in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023. Vol. 24, No. 14. P. 11295. DOI: 10.3390/ijms241411295.

9. Immunologic and vascular biomarkers of mortality in critical COVID-19 in a South African cohort / J. A. Shaw et al. *Frontiers in Immunology*. 2023. Vol. 14. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1219097.

10. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Role of Oxidative Stress / O. Graciano-Machuca et al. *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. DOI: 10.3389/fimmu.2021.723654.

11. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches / Y. Jin et al. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature, 2020. Vol. 5, No. 1. DOI: 10.1038/s41392-020-00454-7.

12. Pediatric Multisystem Syndrome Associated with SARS-CoV-2 (MIS-C): The Interplay of Oxidative Stress and Inflammation / S. Perrone et al. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022. Vol. 23, No. 21. P. 12836. DOI: 10.3390/ijms232112836.

13. Nabeh O. A., Matter L. M., Khattab M. A., Esraa Menshawey. The possible implication of endothelin in the pathology of COVID-19-induced pulmonary hypertension. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics.* 2021. Vol. 71. P. 102082. DOI: 10.1016/j.pupt.2021.102082.

14. Severe COVID-19 Infection Associated with Endothelial Dysfunction Induces Multiple Organ Dysfunction: A Review of Therapeutic Interventions / Y. Matsuishi et al. *Biomedicines.* 2021. Vol. 9, No. 3. P. 279. DOI: 10.3390/biomedicines9030279.

15. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. 2025. URL: https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19.

16. Sex differences in endothelin-1-mediated vasoconstrictor tone in middle-aged and older adults / B. L. Stauffer et al. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2010. Vol. 298, No. 2. P. R261–R265. DOI: 10.1152/ajpregu.00626.2009.

17. Kuczmarski A. V., Welti L. M., Moreau K. L., Wenner M. M. ET-1 as a Sex-Specific Mechanism Impacting Age-Related Changes in Vascular Function. *Frontiers in Aging*. 2021. Vol. 2. DOI: 10.3389/fragi.2021.727416.

18. Bilsel A. 17β-Estradiol modulates endothelin-1 expression and release in human endothelial cells. *Cardiovascular Research.* 2000. Vol. 4, No. 3. P. 579–584. DOI: 10.1016/S0008-6363(00)00046-8.

19. Female Sex Hormones Decrease Constitutive Endothelin-1 Release via Endothelial Sigma-1/Cocaine Receptors: An Action Independent of the Steroid Hormone Receptors / U. Wilbert-Lampen et al. *Endothelium*. 2005. Vol. 12, No. 4. P. 185–191. DOI: 10.1080/10623320500227275.

20. Impact of puberty, sex determinants and chronic inflammation on cardiovascular risk in young people / A. Allalou et al. *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* 2023. Vol. 10. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1191119.

21. Pearson L. J., Yandle T. G., Nicholls M. G., Evans J. J. Regulation of endothelin-1 release from human endothelial cells by sex steroids and angiotensin-II. *Peptides*. 2008. Vol. 2, No. 6. P. 1057–1061. DOI: 10.1016/j.peptides.2008.02.003.

22. Wójcik M., Starzyk J. B., Drożdż M., Drożdż D. Effects of Puberty on Blood Pressure Trajectories – Underlying Processes. *Current Hypertension Reports.* 2023. Vol. 25, No. 7. P. 117–125. DOI: 10.1007/s11906-023-01241-9.

23. Endothelial dysfunction in middle-aged and older men with low testosterone is associated with elevated circulating endothelin-1 / M. C. Babcock et al. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2025. Vol. 328, No. 3. P. R253–R261. DOI: 10.1152/ajpregu.00218.2024.

24. Plasma Endothelin Levels in Healthy Children / M. Yoshibayashi et al. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1991. Vol. 17. P. S404–405. DOI: 10.1097/00005344-199100177-00113.

REFERENCES

1. Turgunova, L., Mekhantseva, I., Laryushina, Y., Alina, A., Bacheva, I., Zhumadilova, Z., & Turmukhambetova, A. (2023). The association of endothelin-1 with early and long-term mortality in COVID-19. *Journal of Personalized Medicine*, 13(11), 1558. https://doi.org/10.3390/jpm13111558

2. Xu, S., Ilyas, I., & Weng, J. (2023). Endothelial dysfunction in COVID-19: An overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacologica Sinica*, 44(4), 695–709. https://doi.org/10.1038/s41401-022-00998-0

3. Aljadah, M., Khan, N., Beyer, A.M., Chen, Y., Blanker, A., & Widlansky, M.E. (2024). Clinical implications of COVID-19-related endothelial dysfunction. *JACC: Advances*, 3(8), 101070. https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2024.101070

4. Ruhl, L., Pink, I., Kühne, J.F., Beushausen, K., Keil, J., Christoph, S., ... & Falk, C.S. (2021). Endothelial dysfunction contributes to severe COVID-19 in combination with dysregulated lymphocyte responses and cytokine networks. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 418. https://doi.org/10.1038/s41392-021-00819-6

5. Vassiliou, A.G., Vrettou, C.S., Keskinidou, C., Dimopoulou, I., Kotanidou, A., & Orfanos, S.E. (2023). Endotheliopathy in acute COVID-19 and long COVID. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(9), 8237. https://doi.org/10.3390/ijms24098237

6. Prepeliuc, C.S., Pasăre, M.A., Grigoriu, M.G., Miftode, I.L., Miftode, R., Vâță, A., ... & Miftode, E.G. (2025). The involvement of endothelin-1 in sepsis and organ dysfunction: A novel biomarker in patient assessment. *Biomedicines*, 13(10), 2480. https://doi.org/10.3390/biomedicines13102480

7. Abraham, G.R., Kuc, R.E., Althage, M., Greasley, P.J., Ambery, P., Maguire, J.J., ... & Davenport, A.P. (2022). Endothelin-1 is increased in the plasma of patients hospitalised with COVID-19. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 167, 92–96. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2022.03.007

8. Banecki, K.M.R.M., & Dora, K.A. (2023). Endothelin-1 in health and disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(14), 11295. https://doi.org/10.3390/ijms241411295

9. Shaw, J.A., Meiring, M., Snyders, C., Everson, F., Sigwadhi, L.N., Ngah, V., ... & Nyasulu, P.S. (2023). Immunologic and vascular biomarkers of mortality in critical COVID-19 in a South African cohort. *Frontiers in Immunology*, 14. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1219097

10. Graciano-Machuca, O., Villegas-Rivera, G., López-Pérez, I., Macías-Barragán, J., & Sifuentes-Franco, S. (2021). Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: Role of oxidative stress. *Frontiers in Immunology*, 12. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.723654

11. Jin, Y., Ji, W., Yang, H., Chen, S., Zhang, W., & Duan, G. (2020). Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: From basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), 293. https://doi.org/10.1038/s41392-020-00454-7

12. Perrone, S., Cannavò, L., Manti, S., Rulli, I., Buonocore, G., Esposito, S., & Gitto, E. (2022). Pediatric multisystem syndrome associated with SARS-CoV-2 (MIS-C): The interplay of oxidative stress and inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), 12836. https://doi.org/10.3390/ijms232112836

13. Nabeh, O.A., Matter, L.M., Khattab, M.A., & Menshawey, E. (2021). The possible implication of endothelin in the pathology of COVID-19-induced pulmonary hypertension. *Pulmonary*

Pharmacology & Therapeutics, 71, 102082. https://doi.org/10.1016/j.pupt.2021.102082

14. Matsuishi, Y., Mathis, B.J., Shimojo, N., Subrina, J., Okubo, N., & Inoue, Y. (2021). Severe COVID-19 infection associated with endothelial dysfunction induces multiple organ dysfunction: A review of therapeutic interventions. *Biomedicines*, 9(3), 279. https://doi.org/10.3390/biomedicines9030279

15. World Health Organization. (n.d.). *Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19*. Retrieved July 20, 2025, from https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19

16. Stauffer, B.L., Westby, C.M., Greiner, J.J., Van Guilder, G.P., & DeSouza, C.A. (2010). Sex differences in endothelin-1-mediated vasoconstrictor tone in middle-aged and older adults. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 298(2), R261–R265. https://doi.org/10.1152/ajpregu.00626.2009

17. Kuczmarski, A.V., Welti, L.M., Moreau, K.L., & Wenner, M.M. (2021). ET-1 as a sex-specific mechanism impacting age-related changes in vascular function. *Frontiers in Aging*, 2. https://doi.org/10.3389/fragi.2021.727416

18. Bilsel, A. (2000). 17β-Estradiol modulates endothelin-1 expression and release in human endothelial cells. *Cardiovascular Research*, 46(3), 579–584. https://doi.org/10.1016/S0008-6363(00)00046-8

19. Wilbert-Lampen, U., Seliger, C., Trapp, A., Straube, F., & Plasse, A. (2005). Female sex hormones decrease constitutive endothelin-1 release via endothelial sigma-1/cocaine receptors: An action independent of the steroid hormone receptors. *Endothelium*, 12(4), 185–191. https://doi.org/10.1080/10623320500227275

20. Allalou, A., Peng, J., Robinson, G.A., Marruganti, C., D'Aiuto, F., Butler, G., ... & Ciurtin, C. (2023). Impact of puberty, sex determinants and chronic inflammation on cardiovascular risk in young people. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 10. https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1191119

21. Pearson, L.J., Yandle, T.G., Nicholls, M.G., & Evans, J.J. (2008). Regulation of endothelin-1 release from human endothelial cells by sex steroids and angiotensin II. *Peptides*, 29(6), 1057–1061. https://doi.org/10.1016/j.peptides.2008.02.003

22. Wójcik, M., Starzyk, J.B., Drożdż, M., & Drożdż, D. (2023). Effects of puberty on blood pressure trajectories: Underlying processes. *Current Hypertension Reports*, 25(7), 117–125. https://doi.org/10.1007/s11906-023-01241-9

23. Babcock, M.C., DuBose, L.E., Hildreth, K.L., Stauffer, B.L., Kohrt, W.M., Wenner, M.M., & Moreau, K.L. (2025). Endothelial dysfunction in middle-aged and older men with low testosterone is associated with elevated circulating endothelin-1. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 328(3), R253–R261. https://doi.org/10.1152/ajpregu.00218.2024

24. Yoshibayashi, M., Nishioka, K., Nakao, K., Saito, Y., Temma, S., Matsumura, M., ... & Mikawa, H. (1991). Plasma endothelin levels in healthy children. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 17(Suppl. 7), S404–S405. https://doi.org/10.1097/00005344-199100177-00113

Отримано 03.09.2025
Прийнято до друку 02.10.2025
Електронна адреса для листування: kozakk@tdmu.edu.ua