

УДК 577.29:577.17.05:616-092.6:616-06:[616.9:578.834.1+616-006.6:616.24-006]
DOI 10.34014/2227-1848-2023-1-74-90

УРОВЕНЬ ЭНДОТЕЛИНА-1 В КРОВИ И ТКАНИ ЛЕГКОГО У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

О.И. Кит, Е.М. Франциянц, Д.А. Харагезов, Е.И. Сурикова,
И.А. Горошинская, В.А. Бандовкина, Н.Д. Черярина, А.И. Шихлярова,
Ю.А. Погорелова, Т.Г. Айрапетова, Ю.Н. Лазутин, А.Г. Милакин,
И.А. Лейман, О.Н. Статешный

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия

Долгосрочные последствия COVID-19 связаны со стойкой эндотелиальной дисфункцией, поэтому актуально исследование взаимного влияния инфекционного и онкологического процессов.

Цель исследования – изучение содержания эндотелина-1 (ЕТ-1) в крови и тканях легкого больных (мужчин и женщин) немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), перенесших новую коронавирусную инфекцию различной степени тяжести.

Материалы и методы. Обследовано 60 больных (59,1±3,9 года) верифицированным НМРЛ, T1-3NxM0, госпитализированных в НМИЦ онкологии в 2020–2021 гг., перенесших COVID-19 бессимптомно / в легкой форме (контрольная группа) или в тяжелой / среднетяжелой форме (основная группа). Также обследовано 15 здоровых людей (сопоставимых по возрасту, полу), не болевших COVID-19 на момент забора крови (группа доноров). Изучили содержание обеих форм эндотелина-1 (ЕТ-1-38, ЕТ-1-21) методом ИФА в плазме крови (у всех), в тканях легкого у больных НМРЛ до лечения.

Результаты. У больных НМРЛ основной группы уровень ЕТ-1-21 в плазме был выше в среднем в 2 раза, чем в контрольной группе и у доноров. В опухоли и перифокальной зоне уровень ЕТ-1-21 был выше, чем в ткани линии резекции: в 1,4–2,7 раза в контрольной, в 1,6–7,6 раза в основной группах у мужчин и женщин. При этом у женщин основной группы наблюдалось значительно более выраженное увеличение уровня ЕТ-1-21 в перифокальной зоне и снижение в опухоли по сравнению с его уровнем в контрольной группе. ЕТ-1-38 в контрольной группе был ниже в 3 и 2,1 раза в опухоли и перифокальной зоне, а в основной группе – выше в 2,8 раза только у женщин в перифокальной зоне по сравнению с тканью линии резекции. Выявлены половые различия уровня ЕТ-1 в обеих группах больных.

Выводы. У больных НМРЛ, имевших в анамнезе тяжелое течение COVID-19, обнаружены изменения уровня эндотелина-1, возможно, не только обусловленные длительными нарушениями функционирования эндотелия, но и способные модифицировать течение НМРЛ.

Ключевые слова: рак легкого, COVID-19, коронавирусная инфекция, тяжесть течения, половые различия, кровь, опухоль, перифокальная зона опухоли, эндотелин-1.

Введение. Пандемия COVID-19 негативно повлияла на оказание специальной медицинской помощи онкологическим больным и поставила множество вопросов, связанных со взаимным влиянием онкологического и инфекционного процессов и их лечением, что обуславливает актуальность исследований в этой области [1, 2]. Тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом 2-го типа (SARS-CoV-2), представляет опасность для людей с хроническими заболева-

ниями, в частности с онкологической патологией легких, которые более склонны к прогрессированию до опасной для жизни стадии, характеризующейся воспалительными процессами в легких и выбросом цитокинов [3]. COVID-19 является мультисистемным заболеванием, в значительной мере обусловленным повреждением эндотелия сосудов. После инфекции сохраняются долгосрочные последствия, которые связаны со стойкой эндотелиальной дисфункцией [4–6]. Формирующаяся

при развитии коронавирусной инфекции эндотелиальная дисфункция проявляется нарушением сосудистого баланса в сторону вазоконстрикции с последующей ишемией органов и воспалением [7]. Сильнодействующим вазоконстриктором является эндотелин-1 (ЕТ-1), синтез которого в эндотелии индуцируется в том числе легочной инфекцией и гипоксией [8].

В результате отщепления фрагмента от малоактивной формы ЕТ-1-38 с помощью эндотелинпревращающего фермента образуется активная форма ЕТ-1-21. Было описано, что ось ЕТ-1 (т.е. комбинация ЕТ-1 и его рецепторов ЕТ-А и ЕТ-В) вовлечена во многие физиологические (клеточная дифференцировка и рост), патологические (развитие рака и воспалительные явления) процессы и функции клеток и играет важную роль в физиологии легких [9]. В плазме циркулирующие типичные уровни ЕТ-1 у многих видов составляют ~1 фМ, что позволяет предположить, что при физиологических условиях эндотелины действуют как паракринные и аутокринные факторы [10]. Повышенные уровни ЕТ-1 в крови часто связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но также показано, что ЕТ-1 играет ключевую роль в росте опухоли путем стимуляции ангиогенеза [11], влияет на инвазию опухоли и связан с большим количеством рецидивов рака молочной железы спустя годы после постановки диагноза [12]. Активация оси ЕТ-1 была обнаружена при многих злокачественных новообразованиях, например при прогрессирующих опухолях [13], где повышенный уровень рецептора ЕТ-1 указывал на ухудшение прогноза [14]. В опухолях ось ЕТ-1 генерирует сигналы, которые индуцируют транскрипционные ответы, способствующие выживанию, защищая опухолевые клетки от апоптоза, вызванного терапией рака [15]. Таким образом, сдвиг гомеостаза ЕТ-1 может влиять на прогрессирование онкологического процесса, модулируя индивидуальные исходы как неинфекционных, так и инфекционных заболеваний, таких как COVID-19 с тяжелыми осложнениями и без них.

Цель исследования. Изучение содержания ЕТ-1 в крови и тканях легкого больных (мужчин и женщин) немелкоклеточным раком

легкого, перенесших новую коронавирусную инфекцию различной степени тяжести.

Материалы и методы. В исследование включены 60 больных, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 и в последующем радикальное хирургическое вмешательство по поводу верифицированного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) I–IIIa стадии (pT1-3NXM0) в торакальном отделении НМИЦ онкологии г. Ростова-на-Дону в 2020–2021 гг. Все пациенты до операции прошли стандартное рентгенологическое обследование для исключения метастатического заболевания: КТ грудной клетки и брюшной полости, а также визуализацию головного мозга (КТ или МРТ); части больных выполнялась 18F-ФДГ ПЭТ-КТ, но это исследование было необязательным. Остеосцинтиграфия проводилась по клиническим показаниям. Клиническая стадия НМРЛ устанавливалась с использованием TNM-классификации рака легкого Union for International Cancer Control / American Joint Committee on Cancer classification system, версия 8.

Исходный статус больных был следующим: 0–2 балла по шкале ECOG; объем форсированного выдоха за 1 с – более 1,5 л или более 70 % от должностного; нормальные показатели стандартных лабораторных тестов, включая общий и биохимический анализы крови, коагулограмму, что свидетельствовало об отсутствии функциональных расстройств органов и систем. Пациенты, перенесшие неoadьювантную химиотерапию, с синхронным контралатеральным раком легкого, злокачественными новообразованиями других локализаций в прошлом или текущем анамнезе и с недавними (менее 6 мес.) тяжелыми сердечными, легочными или воспалительными заболеваниями, кроме COVID-19, в исследование не включались.

При госпитализации все пациенты имели отрицательный ПЦР-тест на SARS-CoV-2 из носоглотки.

Основываясь на анамнестических данных, собранных с помощью специальной анкеты, в зависимости от тяжести клинического течения COVID-19 были сформированы основная и контрольная группы (соотношение полов 1:1). В основную группу вошли 30 боль-

ных НМРЛ (17 (57 %) чел. до 65 лет), перенесших COVID-19 в тяжелой и средней тяжести форме, потребовавшей госпитализации в специализированный инфекционный стационар. Контрольную группу составили 30 пациентов (20 (67 %) чел. старше 65 лет), перенесших инфекцию бессимптомно или в легкой форме, лечившихся амбулаторно. Лечение по поводу SARS-CoV-2 проводилось согласно клиническими рекомендациям. Пациенты, находившиеся на стационарном лечении, как правило, получали кислородотерапию, искусственной вентиляции легких никому не потребовалось. Средний возраст больных составил $59,1 \pm 3,9$ года. У всех больных отмечены сопутствующие заболевания: легочные – у 4 (13 %) чел. в основной группе и у 8 (27 %) чел. в контрольной группе, сердечно-сосудистые – у 21 (70 %) и 17 (57 %) чел., сахарный диабет – у 5 (17 %) и 5 (17 %) чел. соответственно.

Кроме этого, в исследование включили 15 здоровых людей, составивших группу доноров, сопоставимую по возрасту и полу с основной и контрольной группами, без выявленной онкопатологии, без зарегистрированных в текущем анамнезе острых респираторных заболеваний и обострений хронических заболеваний и без COVID-19 в анамнезе на момент взятия крови.

У всех участников исследования было получено письменное информированное согласие на медицинское вмешательство (операцию, забор крови) и забор биологического материала в соответствии с Хельсинкской декларацией. Проведение исследования одобрено советом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии» (г. Ростов-на-Дону).

В тканях опухоли, ее перифокальной зоны и ткани легкого вне зоны опухолевого роста (линия резекции), полученных во время выполнения радикальных операций, а также в плазме крови, полученной у доноров и у больных НМРЛ на предоперационном этапе, методом ИФА с помощью стандартных тест-систем определялось содержание ЕТ-1-21 и ЕТ-1-38 (Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG, Austria).

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 6.0. Соответствие распределения данных в выборках нормальному оценивалось с помощью критерия Шапиро – Уилка. В связи с тем, что распределение данных в части выборок отличалось от нормального, результаты в таблице представлялись в виде медианы и квартилей: Me (Q1; Q3). При парных сравнениях использовался критерий Манна – Уитни и критический уровень значимости $p \leq 0,05$; при множественных сравнениях – критерий Манна – Уитни с коррекцией критического уровня значимости ($p \leq 0,017$).

Результаты и обсуждение. При изучении содержания ЕТ-1-21 в плазме крови пациентов контрольной группы у мужчин не было выявлено статистически значимых различий с данным показателем в группе доноров, однако у женщин его уровень был в 1,7 раза ниже (табл. 1). В основной группе содержание ЕТ-1-21 было выше, чем в группе доноров, в 1,8 раза у мужчин и женщин и выше, чем в контрольной группе, в 2,3 раза. При этом содержание в плазме крови ЕТ-1-38 в контрольной, основной и группе доноров статистически значимо не различалось.

Изучение содержания ЕТ-1 в легких показало, что в контрольной группе уровень ЕТ-1-38 в опухоли и перифокальной зоне был ниже, чем в ткани линии резекции, и у мужчин, и у женщин в 3,2 и 1,9 раза соответственно. Уровень ЕТ-1-21 у мужчин был закономерно выше только в ткани перифокальной зоны, чем в ткани линии резекции, в 1,5 раза; у женщин был выше не только в перифокальной зоне, но и в опухоли – в 2,95 раза, чем в ткани линии резекции, а также в 1,8 раза, чем в соответствующих тканях у мужчин (табл. 2). При этом значимых различий в содержании ЕТ-1-38 у мужчин и женщин не выявлено. В ткани линии резекции у мужчин основной группы только содержание ЕТ-1-38 было меньше в 2,6 раза, чем у соответствующих больных контрольной группы, в то время как у женщин было меньше содержание обеих форм ЕТ-1: ЕТ-1-38 в 4,8 раза, ЕТ-1-21 в 2 раза.

Таблица 1
Table 1

**Содержание эндотелина-1 в плазме крови больных НМРЛ,
перенесших в анамнезе коронавирусную инфекцию**
Endothelin-1 level in blood plasma in NSCLC post-COVID-19 patients

Группа Group	ЕТ-1-21, пг/мл плазмы ET-1-21, pg/ml		ЕТ-1-38, пмоль/л плазмы ET-1-38, pmol/l	
	мужчины men	женщины women	мужчины men	женщины women
Доноры Donors	0,56 (0,47; 0,74)	0,65 (0,48; 0,74)	0,18 (0,14; 0,23)	0,18 (0,14; 0,22)
Контрольная Control group	0,52 (0,38; 0,86)	0,39 (0,25; 0,53) $p_1=0,0073$	0,17 (0,16; 0,25)	0,19 (0,15; 0,22)
Основная Main group	1,2 (0,91; 1,36) $p_1=0,0000$ $P_2=0,0001$	0,90 (0,64; 1,13) $p_1=0,0133$ $p_2=0,0000$	0,18 (0,15; 0,22)	0,19 (0,14; 0,25)

Примечание. Статистически значимые различия: p_1 – с показателем в соответствующей (мужчины или женщины) группе доноров, p_2 – с показателем в соответствующей (мужчины или женщины) контрольной группе. Критический уровень значимости $p \leq 0,017$.

Note. NSCLC – non-small cell lung carcinoma. p_1 – the differences are statistically significant compared to the levels in the corresponding (men or women) donor group; p_2 – the differences are statistically significant compared to the levels in the corresponding (men or women) control group. Significance level – $p \leq 0.017$.

В основной группе статистически значимо большее содержание ЕТ-1-38 выявлено только у женщин в перифокальной зоне: по сравнению с линией резекции – в 2,8 раза, с тканями опухоли – в 2,2 раза. Однако отмечено увеличение содержания ЕТ-1-21 в опухоли, значительно более выраженное в перифокальной зоне, особенно у женщин, по сравнению с его уровнем в ткани линии резекции: у мужчин – в 1,8 и 2,7 раза, у женщин – в 2,3 и 8 раз соответственно. Обращает на себя внимание значительно более высокое содержание ЕТ-1-21 в перифокальной зоне по сравнению с уровнем в опухоли: у мужчин – в 1,5 раза, у женщин – в 3,5 раза. При этом у мужчин ос-

новной группы содержание ЕТ-1-38 в тканях опухоли и перифокальной зоны было в 2 раза больше, чем у мужчин контрольной группы, у женщин значимых различий не обнаружено. Уровень ЕТ-1-21 в перифокальной зоне у мужчин и женщин основной группы был также выше по сравнению с контрольной – в 1,8 и 1,4 раза соответственно, а в тканях опухоли был значительно ниже только у женщин – в 2,7 раза. Кроме того, в отличие от контрольной группы, в основной группе у женщин содержание обеих форм ЕТ-1 в тканях опухоли и линии резекции было статистически значимо меньше, чем у мужчин, – в 2,2 раза.

Таблица 2
Table 2

Содержание эндотелина-1 в тканях легкого у больных НМРЛ, перенесших коронавирусную инфекцию
Endothelin-1 levels in tumor and lung tissues in NSCLC post-COVID-19 patients

Ткань легкого Lung tissues	Контрольная группа Control group				Основная группа Main group			
	ЕТ-1-21, пг/мл плазмы ЕТ-1-21, pg/ml		ЕТ-1-38, пмоль/л плазмы ЕТ-1-38, pmol/l		ЕТ-1-21, пг/мл плазмы ЕТ-1-21, pg/ml		ЕТ-1-38, пмоль/л плазмы ЕТ-1-38, pmol/l	
	мужчины men	женщины women	мужчины men	женщины women	мужчины men	женщины women	мужчины men	женщины women
Ткань опухоли Tumor tissue	13,6 (10,6; 14,2)	25,6 (18,6; 31,6) p ₂ =0,0000 p ₄ =0,0000	0,30 (0,21; 0,34) p ₂ =0,0000	0,3 (0,19; 0,37) p ₂ =0,0000	17,9 (14,8; 19,1) p ₁ =0,0005 p ₂ =0,0025	9,6 (7,4; 11,6) p ₁ =0,0000 p ₂ =0,0002 p ₃ =0,0000 p ₄ =0,0002	0,46 (0,33; 0,58) p ₃ =0,0020	0,16 (0,14; 0,20) p ₁ =0,0005 p ₄ =0,0000
Ткань перифокальной зоны Perifocal zone tissue	14,7 (10,2; 18,1) p ₂ =0,0475	24,5 (17,8; 34,6) p ₂ =0,0000 p ₄ =0,0007	0,24 (0,21; 0,36) p ₂ =0,0000	0,35 (0,31; 0,47) p ₂ =0,0000	27,3 (21,4; 36,1) p ₂ =0,0000 p ₃ =0,0000	33,6 (24,6; 49,2) p ₂ =0,0000 p ₃ =0,0235	0,57 (0,37; 0,71) p ₃ =0,0002	0,36 (0,28; 0,52) p ₂ =0,0000 p ₄ =0,0089
Ткань линии резекции Resection line tissue	9,6 (7,5; 12,7)	8,5 (7,2; 11,4)	0,87 (0,65; 1,03)	0,63 (0,44; 0,94)	10,2 (7,8; 12,2)	4,2 (3,4; 6,0) p ₃ =0,0002 p ₄ =0,0001	0,34 (0,29; 0,53) p ₃ =0,0000	0,13 (0,09; 0,18) p ₃ =0,0000 p ₄ =0,0000

Примечание. Статистически значимые различия: p₁ – с показателем в ткани перифокальной зоны (в той же группе соответственно у мужчин или женщин), критический уровень значимости p≤0,017; p₂ – с показателем в ткани линии резекции (в той же группе соответственно у мужчин или женщин), критический уровень значимости p≤0,017; p₃ – с показателем в контрольной группе (в той же ткани соответственно у мужчин или женщин), критический уровень значимости p≤0,05; p₄ – с показателем у мужчин (в той же группе), критический уровень значимости p≤0,05.

Note. p₁ – the differences are statistically significant compared to the levels in perifocal tissues (in the same group, respectively in men or women), significance level – p≤0,017; p₂ – the differences are statistically significant compared to the levels in resection line tissues (in the same group, respectively in men or women), significance level – p≤0,017; p₃ – the differences are statistically significant compared to the levels in the control (in the same tissue, respectively in men or women), significance level – p≤0,05; p₄ – the differences are statistically significant compared to the levels in men (in the same group), significance level – p≤0,05.

В результате проведенного исследования удалось установить, что у больных НМРЛ с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции в анамнезе наблюдался более высокий системный уровень активной формы ET-1-21 и более низкий локальный уровень ET-1-21 и его предшественника ET-1-38, чем у обследованных нами здоровых людей и у аналогичных больных, но с легким или бессимптомным течением инфекции. Это выражалось в более высоком содержании ET-1-21 в плазме крови и более низком содержании обеих форм ET-1 в ткани легкого по линии резекции, т.е. не затронутой онкологическим процессом ткани легкого, у больных основной группы (ET-1-38 – у мужчин и женщин, а ET-1-21 – только у женщин). Показано, что пациенты с тяжелой или критической формой COVID-19 часто имеют сопутствующие заболевания (диабет, гипертонию, сердечно-сосудистые заболевания), в связи с чем они более склонны к хронической эндотелиальной дисфункции и аномально высокому уровню ET-1 [16]. Помимо этого установлено, что во время острой фазы коронавирусной инфекции при тяжелом ее течении в плазме значительно повышается содержание ET-1 и аутоантител к рецептору эндотелина типа А, отражая нарастающую эндотелиальную дисфункцию [17–19], которая чаще встречается у госпитализированных больных, а тяжесть течения COVID-19 ассоциируется с ее длительностью в течение нескольких месяцев после выздоровления [20–22]. Было показано наличие заметной эндотелиальной дисфункции у пациентов после тяжелого течения COVID-19 в течение 6-месячного наблюдения, хотя и с постепенным ее ослаблением [21]. В исследовании M. Naffke et al. выявлено повышение уровня ET-1 у пациентов с клиническими проявлениями пост-COVID в среднем через 8 мес., а результаты физиологического тестирования свидетельствовали о заметном снижении потребления кислорода, связанном с уменьшением диффузии кислорода в периферической кровеносной системе [22]. При этом было обнаружено, что около 60 % пациентов с пост-COVID имеют повышенный уровень провоспалительного цитокина IL-8, что может указывать на длительно существующее воспаление эндотелия

[23]. Многие исследователи предполагают, что повреждение эндотелия, индуцированное коронавирусом, может обусловить системное нарушение микроциркуляторной функции в различных органах, прежде всего в легких, у пациентов с пост-COVID [24].

Легочные проявления являются частыми и длительно существующими последствиями тяжелого течения коронавирусной инфекции и включают патологические изменения в легких (с нарушением микроциркуляции, ограничением диффузионной способности) у некоторых пациентов до нескольких месяцев (до 11) после острой инфекции, а взаимосвязь функциональных ограничений дыхания, сердечно-легочной недостаточности и ранее существовавших заболеваний легких в настоящее время неясна [25, 26].

Неожиданным оказалось более низкое содержание ET-1 в ткани легкого, не затронутой опухолевым процессом, у мужчин и женщин с тяжелым течением коронавирусной инфекции в анамнезе. К сожалению, в рамках данной работы этот результат труднообъясним, необходимы дальнейшие исследования. Однако более высокое содержание ET-1 в ткани опухоли легкого было ранее продемонстрировано рядом исследований [27–30]. Было установлено, что повышенная экспрессия ET-1 в опухолях легких по сравнению с нормальной тканью является значимым предиктором худшего прогноза общей выживаемости, уменьшения безрецидивного периода и ускорения прогрессирования опухолевого процесса [27–32]. Однако больные раком легкого с совместной высокой экспрессией ET-1 и урокиназы uPA имели более длительный период послеоперационной выживаемости и чаще не имели метастазов в лимфоузлы [29], что подтверждает предположение о разнообразии биологических ролей ET-1 и его рецепторов в развитии опухоли.

Накопленная информация свидетельствует о том, что аутокринная и паракринная передача сигналов системой ET-1 оказывает плейотропные эффекты на опухолевые клетки и их микроокружение, участвуя в регуляции основных процессов: пролиферации, апоптоза, неоваскуляризации, инвазии и метастазирования, химиорезистентности, хотя не всегда

удается установить прямые связи между системой ET-1 и другими эффекторами [13, 30, 31].

В экспериментах Z. Zhang et al. показано, что подавление экспрессии ET-1 с помощью РНК-интерференции ингибирует пролиферацию и инвазию опухолевых клеток рака легкого [33]. Исследователям удалось подтвердить стимулирующее влияние ET-1 на ангиогенез через путь фактора роста эндотелия сосудов VEGF и установить возможность костимуляции ангиогенеза через активацию фосфорилирования белка Akt (ключевой белок в сигнальном пути PI3K) и циклооксигеназу Cox-2 за счет положительной обратной связи, усиливающей экспрессию Cox-2. Интересным результатом при подавлении ET-1 было снижение уровня PEDF (фактор пигментного эпителия), известного своим антиангиогенным и проапоптотическим действием, а также установление участия ET-1 в регуляции инвазии и метастазирования через белки RhoA/C и E-кадгерин [33].

Активное применение таргетной терапии у больных НМРЛ улучшает исходы, воздействуя на онкогенные драйверные мутации. Перечень таких генетических альтераций растет, расширяется молекулярное профилирование больных НМРЛ и представление о потенциальных механизмах резистентности [34]. Было продемонстрировано, что система ET-1 может стимулировать пролиферацию клеток НМРЛ EGFR- и HER2-зависимым образом, так как при добавлении ET-1 к клеткам происходит образование гомодимеров EGFR и гетеродимеров EGFR/HER2, что дает основание предполагать, что ET-1 может быть аутокринным фактором роста при раке легкого [35]. Результаты, полученные I. Pulido et al., показали, что опухоли НМРЛ с мутацией EGFR при обработке их ингибиторами EGFR секретируют ET-1, обладающий мощным вазоконстрикторным действием. Авторы выдвинули идею о том, что такая реакция является адаптацией опухоли: ограничение внутриопухолевого кровотока, доставляющего лекарственный препарат, имитирует приобретенную устойчивость к тирозинкиназным ингибиторам, причем это событие происходит задолго до того, как в опухоли разовьются внутренние механизмы резистентности [36].

Результаты молекулярных исследований последних лет свидетельствуют о том, что система ET-1, состоящая из лиганда, его рецепторов и их внутриклеточных эффекторов, находится в центре сигнального узла, общего для стромальных и опухолевых клеток. Взаимодействуя с другими сигнальными путями, эта система реализует сложную сеть, модулирующую различные опухолевые программы (пролиферация, выживание, ангиогенез, инвазия и метастазирование), а также обеспечивающую коммуникации между опухолевыми клетками и их микроокружением, элементами стромы, эндотелиальными клетками [14]. В условиях гипоксии ET-1 зачастую способствует стабилизации фактора HIF-1 α и, следовательно, ангиогенезу и лимфангиогенезу. С другой стороны, опухолевые клетки в среде с эндотелиальными клетками проявляют повышенную подвижность и пластичность. Таким образом, складывается понимание многостороннего взаимодействия опухолевых клеток, в которых ET-1 участвует в создании благоприятных условий среды для роста опухоли и ее метастазирования [37].

Еще одним примером критической роли ET-1 в развитии опухоли являются результаты, приведенные в работе A. Weigert et al. о совместном культивировании клеток рака легкого человека с фиброцитами и макрофагами. В большом исследовании авторы показали, что фиброциты накапливаются в значительной степени в нише рака легкого с локальной активацией системы эндотелина, которая также заметно активируется и при совместном культивировании клеток рака легкого и фиброцитов. При этом антагонизм к обоим типам рецепторов ET-1 в значительной степени блокирует пролиферативное и промиграционное влияние фиброцитов на клетки рака легкого *in vitro* и *in vivo*, т.е. ингибирование рецепторов ET-1 препятствует всем фенотипическим переключениям, которые характеризуют нишу, поддерживающую рак легкого, – усиленной пролиферации и миграции опухолевых клеток, дифференцировке моноцитов в макрофаги с преобладанием M2-типа, миграции эндотелиальных клеток и образованию трубок, ангиогенезу [38].

В свете приведенной выше информации интересными оказались наши данные о том,

что у больных с легким или бессимптомным течением инфекции в анамнезе наблюдается одинаково более высокий уровень обеих форм ET-1 в опухоли и перифокальной зоне по сравнению с линией резекции. В то же время у пациентов с тяжелым течением инфекции в анамнезе отмечается более высокое содержание активной формы ET-1-21 в ткани опухоли и значительно более выраженное накопление в перифокальной зоне по сравнению с уровнем в линии резекции (т.е. не затронутой онкологическим процессом), а у женщин еще и увеличение уровня предшественника ET-1-38. При этом перифокальная зона опухоли и у мужчин, и у женщин этой группы содержит более высокий уровень активной формы ET-1, чем у больных с легким течением инфекции. Все это позволяет предположить более значительное и активное взаимодействие злокачественной опухоли с легким, в котором она развивается и, возможно, более агрессивное поведение опухоли, обусловленное значительно более выраженными изменениями содержания ET-1 в окружающей ткани. Кроме того, были отмечены половые особенности содержания ET-1: у женщин с легким течением коронавирусной инфекции в анамнезе уровень ET-1-21 в опухоли и перифокальной зоне выше, чем у мужчин, а у женщин с тяжелым течением инфекции – ниже для обеих форм ET-1.

Как показали исследования, в системе эндотелина наблюдаются многочисленные половые различия, и гонадные гормоны играют значительную роль в модулировании этих различий [39]. Половые стероиды имеют решающее значение для регуляции сосудистого гомеостаза [40]. Как в экспериментальных, так и в человеческих моделях гипертензии уровни ET-1 в плазме значительно выше у мужчин, чем у женщин; кроме того, уровень ET-1 у

женщин колеблется в течение менструального цикла, будучи наиболее низким во время лютеиновой и фолликулярной фаз и более высоким в менструальную фазу [41]. Женские половые гормоны ингибируют действие эндотелинпревращающего фермента вместе с экспрессией мРНК ET-1 и уменьшают экспрессию рецептора ET-B, тем самым ограничивая уровни ET-1 [39]. И наоборот, тестостерон, по-видимому, увеличивает синтез ET-1 как *in vitro*, так и *in vivo*, а также модулирует сосудистые реакции на экзогенный ET-1 [42]. Влияние половых гормонов не только сказывается на функционировании системы эндотелина, но и проявляется в особенностях протекания коронавирусной инфекции и постковидного состояния: у женщин наблюдается в целом более легкое течение [43, 44].

Заключение. Таким образом, результаты исследования содержания эндотелина-1 в плазме крови, в опухоли и тканях легкого показали, что у больных НМРЛ, имевших в анамнезе тяжелое течение COVID-19, отмечается более высокий уровень ET-1 в плазме крови, что может быть обусловлено длительно существующими нарушениями функционирования эндотелия у этих больных.

Выявленные в нашем исследовании изменения уровня активного ET-1-21 и его предшественника ET-1-38 у первичных больных раком легкого могут быть результатом перенесенной коронавирусной инфекции, степень тяжести которой влияет на выраженность этих изменений, а также может обусловить изменение течения рака легкого. В связи с выявленными различиями уровня ET-1 – одного из ключевых регуляторов основных опухолевых программ – у больных с тяжелым течением инфекции в анамнезе необходимо дальнейшее их наблюдение и более глубокое исследование данной онкологической патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Кит О.И., Франциянц Е.М., Харагезов Д.А.

Планирование эксперимента: Харагезов Д.А., Лазутин Ю.Н.

Участие в исследовании, обработка клинического материала: Айрапетова Т.Г., Лейман И.А., Милакин А.Г., Статешный О.Н.

Проведение ИФА-анализа, статистическая обработка данных: Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д.

Анализ и интерпретация данных: Горошинская И.А., Шихлярова А.И., Бандовкина В.А., Сурикова Е.И.

Написание и редактирование текста: Сурикова Е.И., Лазутин Ю.Н.

Литература

1. *Кут О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Геворкян Э.Ю.* Особенности лечения пациентов с онкологическими заболеваниями и проведение клинических исследований в области онкологии в условиях пандемии COVID-19: опыт зарубежных стран. Вестник Российской академии медицинских наук. 2020; 75 (4): 278–282. DOI: 10.15690/vramn1384.
2. *Bian D.J.H., Sabri S., Abdulkarim B.S.* Interactions between COVID-19 and Lung Cancer: Lessons Learned during the Pandemic. *Cancers (Basel)*. 2022; 14 (15): 3598. DOI: 10.3390/cancers14153598.
3. *Rolfo C., Meshulami N., Russo A., Krammer F., García-Sastre A., Mack P.C., Gomez J.E., Bhardwaj N., Benyounes A., Sirera R., Moore A., Rohs N., Henschke C.I., Yankelevitz D., King J., Shyr Y., Bunn P.A.Jr., Minna J.D., Hirsch F.R.* Lung Cancer and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: Identifying Important Knowledge Gaps for Investigation. *J Thorac Oncol*. 2022; 17 (2): 214–227. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.11.001.
4. *Гуляев П.В., Реснянская С.В., Островская И.В.* Выявление постковидного синдрома у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022; (S2): 107–128. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-2-107-128.
5. *Погосова Н.В., Палеев Ф.Н., Аушева А.К., Кучиев Д.Т., Гаман С.А., Веселова Т.Н., Белькинд М.Б., Соколова О.Ю., Жетишева Р.А., Терновой С.К., Бойцов С.А.* Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2022; 18 (2): 118–126. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-04-03.
6. *Charfeddine S., Ibn Hadj Amor H., Jdidi J., Torjmen S., Kraiem S., Hammami R., Bahloul A., Kallel N., Moussa N., Touil I., Ghrab A., Elghoul J., Meddeb Z., Thabet Y., Kammoun S., Bouslama K., Milouchi S., Abdessalem S., Abid L.* Long COVID-19 Syndrome: Is It Related to Microcirculation and Endothelial Dysfunction? Insights From TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 745758. DOI: 10.3389/fcvm.2021.745758.
7. *Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395 (10234): 1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
8. *Carpenter T.C., Schomberg S., Stenmark K.R.* Endothelin-mediated increases in lung VEGF content promote vascular leak in young rats exposed to viral infection and hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005; 289 (6): L1075–L1082. DOI: 10.1152/ajplung.00251.2005.
9. *Barton M., Yanagisawa M.* Endothelin: 30 Years From Discovery to Therapy. *Hypertension*. 2019; 74 (6): 1232–1265. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12105.
10. *Masaki T.* Historical review: Endothelin. *Trends Pharmacol Sci*. 2004; 25 (4): 219–224. DOI: 10.1016/j.tips.2004.02.008.
11. *Krishnarao K., Bruno K.A., Di Florio D.N., Edenfield B.H., Whelan E.R., Macomb L.P., McGuire M.M., Hill A.R., Ray J.C., Cornell L.F., Tan W., Geiger X.J., Salomon G.R., Douglas, E.J., Fairweather D., Yamani M.H.* Upregulation of Endothelin-1 May Predict Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in Women with Breast Cancer. *Journal of clinical medicine*. 2022; 11 (12): 3547. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11123547>.
12. *Tamkus D., Sikorskii A., Gallo K.A., Wiese D.A., Leece C., Madhukar B.V., Chivu S.C., Chitneni S., Dimitrov N.V.* Endothelin-1 enriched tumor phenotype predicts breast cancer recurrence. *ISRN Oncol*. 2013; 2013: 385398. DOI: 10.1155/2013/385398.
13. *Gupta S., Prajapati A., Gulati M., Gautam S.K., Kumar S., Dalal V., Talmon G.A., Rachagani S., Jain M.* Irreversible and sustained upregulation of endothelin axis during oncogene-associated pancreatic inflammation and cancer. *Neoplasia*. 2020; 22 (2): 98–110. DOI: 10.1016/j.neo.2019.11.001.
14. *Tocci P., Blandino G., Bagnato A.* YAP and endothelin-1 signaling: an emerging alliance in cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021; 40: 27. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-021-01827-8>.
15. *Ahn H.M., Kim D.G., Kim Y.J.* Blockade of endothelin receptor A enhances the therapeutic efficacy of gemcitabine in pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020; 527 (2): 568–573. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.04.118.
16. *Bermejo-Martin J.F., Almansa R., Torres A., González-Rivera M., Kelvin D.J.* COVID-19 as a cardiovascular disease: the potential role of chronic endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2020; 116 (10): e132–e133. DOI: 10.1093/cvr/cvaa140.

17. Abraham G.R., Kuc R.E., Althage M., Greasley P.J., Ambery P., Maguire J.J., Wilkinson I.B., Xu S.W., Ilyas I., Weng J.P. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin.* 2022; 1–15. DOI: 10.1038/s41401-022-00998-0.
18. Hoole S.P., Cheriyan J., Davenport A.P. Endothelin-1 is increased in the plasma of patients hospitalised with Covid-19. *J Mol Cell Cardiol.* 2022; 167: 92–96. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2022.03.007.
19. Kadiyska T., Tourtourikov I., Dabchev K., Cherneva R., Stoynev N., Hadjiolova R., Mitev V., Spandidos D.A., Adamaki M., Zoumpourlis V. Role of endothelial dysfunction in the severity of COVID-19 infection (Review). *Mol Med Rep.* 2022; 26 (5): 351. DOI: 10.3892/mmr.2022.12867.
20. Santoro L., Falsetti L., Zacccone V., Nesci A., Tosato M., Giupponi B., Savastano M.C., Moroncini G., Gasbarrini A., Landi F., Santoliquido A. On Behalf Of Gemelli Against Covid-Post-Acute Care Study Group. Impaired Endothelial Function in Convalescent Phase of COVID-19: A 3 Month Follow Up Observational Prospective Study. *J Clin Med.* 2022; 11 (7): 1774. DOI: 10.3390/jcm11071774.
21. Oikonomou E., Souvaliotis N., Lampsas S., Siasos G., Poulakou G., Theofilis P., Papaioannou T.G., Haidich A.B., Tsaousi G., Ntousopoulos V., Sakka V., Charalambous G., Rapti V., Raftopoulou S., Syrigos K., Tsioufis C., Tousoulis D., Vavuranakis M. Endothelial dysfunction in acute and long standing COVID-19: A prospective cohort study. *Vascul Pharmacol.* 2022; 144: 106975. DOI: 10.1016/j.vph.2022.106975.
22. Haffke M., Freitag H., Rudolf G., Seifert M., Doehner W., Scherbakov N., Hanitsch L., Wittke K., Bauer S., Konietschke F., Paul F., Bellmann-Strobl J., Kedor C., Scheibenbogen C., Sotzny F. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med.* 2022; 20: 138. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03346-2>.
23. Kedor C., Freitag H., Meyer-Arndt L., Wittke K., Hanitsch L.G., Zoller T., Steinbeis F., Haffke M., Rudolf G., Heidecker B., Bobbert T., Spranger J., Volk H.D., Skurk C., Konietschke F., Paul F., Behrends U., Bellmann-Strobl J., Scheibenbogen C. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. *Nat Commun.* 2022; 13 (1): 6009. DOI: 10.1038/s41467-022-33784-x.
24. Петрищев Н.Н., Халепо О.В., Вавиленкова Ю.А., Власов Т.Д. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы). *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2020; 19 (3): 90–98. DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98.
25. Золотницкая В.П., Амосов В.И., Тумова О.Н., Агафонов А.О., Амосова О.В. Нарушения микроциркуляции в легких по данным перфузионной ОФЭКТ у пациентов в постковидном периоде. *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2021; 11 (2): 8–18. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-1-125-136.
26. Sommer N., Schmeck B. Pulmonale Manifestationen bei Long-COVID [Pulmonary manifestations in long COVID]. *Inn Med (Heidelb).* 2022; 63 (8): 819–829. DOI: 10.1007/s00108-022-01371-3.
27. Arun C., DeCatris M., Hemingway D.M., London N.J., O'Byrne K.J. Endothelin-1 is a novel prognostic factor in non-small cell lung cancer. *Int J Biol Markers.* 2004; 19 (4): 262–167. DOI: 10.1177/172460080401900402.
28. Boldrini L., Gisfredi S., Ursino S., Faviana P., Lucchi M., Melfi F., Mussi A., Basolo F., Fontanini G. Expression of endothelin-1 is related to poor prognosis in non-small cell lung carcinoma. *Eur J Cancer.* 2005; 41 (18): 2828–35. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.08.030.
29. Jiang Y., Liu Y., Shi Z., Wang B., Shang L., Xu X., Zhang S., Wang M. Expression and clinical relevance of uPA and ET-1 in non-small cell lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2011; 14 (1): 49–53. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2011.01.10.
30. Rosanò L., Spinella F., Bagnato A. Endothelin 1 in cancer: biological implications and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer.* 2013; 13 (9): 637–651. DOI: 10.1038/nrc3546.
31. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N., Southan C., Kohan D.E., Pollock J.S., Pollock D.M., Webb D.J., Maguire J.J. Endothelin. *Pharmacol Rev.* 2016; 68 (2): 357–418. DOI: 10.1124/pr.115.011833.
32. Rosanò L., Bagnato A. Endothelin therapeutics in cancer: Where are we? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016; 310 (6): R469–R475. DOI: 10.1152/ajpregu.00532.2015.
33. Zhang Z., Chen L., Xu W., Sigdel K., Jiang X. Effects of silencing endothelin-1 on invasion and vascular formation in lung cancer. *Oncology Letters.* 2017; 13: 4390–4396. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6027>.

34. Харатегзов Д.А., Лазутин Ю.Н., Мирзоян Э.А., Милакин А.Г., Статешный О.Н., Лейман И.А., Чубарян А.В., Иозефи К.Д. Молекулярные мишени немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) вне «главной тройки». Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2 (4): 38–47. DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-4-5>.
35. Moody T.W., Ramos-Alvarez I., Moreno P., Mantey S.A., Ridnour L., Wink D., Jensen R.T. Endothelin causes transactivation of the EGFR and HER2 in non-small cell lung cancer cells. *Peptides*. 2017; 90: 90–99. DOI: 10.1016/j.peptides.2017.01.012.
36. Pulido I., Ollosi S., Aparisi S., Becker J.H., Aliena-Valero A., Benet M., Rodríguez M.L., López A., Tamayo-Torres E., Chuliá-Peris L., García-Cañaveras J.C., Soucheray M., Dalheim A.V., Salom J.B., Qiu W., Kaja S., Fernández-Coronado J.A., Alandes S., Alcácer J., Al-Shahrour F., Borgia J.A., Juan O., Nishimura M.I., Lahoz A., Carretero J., Shimamura T. Endothelin-1-Mediated Drug Resistance in EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Cancer Res*. 2020; 80 (19): 4224–4232. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-0141.
37. Spinella F., Caprara V., Cianfrocca R., Rosanò L., Di Castro V., Garrafa E., Natali P.G., Bagnato A. The interplay between hypoxia, endothelial and melanoma cells regulates vascularization and cell motility through endothelin-1 and vascular endothelial growth factor. *Carcinogenesis*. 2014; 35 (4): 840–848. DOI: 10.1093/carcin/bgu018.
38. Weigert A., Zheng X., Nenzel A., Turkowski K., Günther S., Strack E., Siraït-Fischer E., Elwakeel E., Kur I.M., Nikam V.S., Valasarajan C., Winter H., Wissgott A., Voswinkel R., Grimminger F., Brüne B., Seeger W., Pullamsetti S.S., Savai R. Fibrocytes boost tumor-supportive phenotypic switches in the lung cancer niche via the endothelin system. *Nat Commun*. 2022; 13 (1): 6078. DOI: 10.1038/s41467-022-33458-8.
39. Tostes R.C., Fortes Z.B., Callera G.E., Montezano A.C., Touyz R.M., Webb R.C., Carvalho M.H. Endothelin, sex and hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 2008; 114 (2): 85–97. DOI: 10.1042/CS20070169.
40. Miller V.M., Mulvagh S.L. Sex steroids and endothelial function: translating basic science to clinical practice. *Trends Pharmacol Sci*. 2007; 28 (6): 263–270. DOI: 10.1016/j.tips.2007.04.004.
41. Polderman K.H., Stehouwer C.D., van Kamp G.J., Schalkwijk C.G., Gooren L.J. Modulation of plasma endothelin levels by the menstrual cycle. *Metabolism*. 2000; 49 (5): 648–650. DOI: 10.1016/s0026-0495(00)80042-6.
42. Wilbert-Lampen U., Seliger C., Trapp A., Straube F., Plasse A. Female sex hormones decrease constitutive endothelin-1 release via endothelial sigma-1/cocaine receptors: an action independent of the steroid hormone receptors. *Endothelium*. 2005; 12 (4): 185–191. DOI: 10.1080/10623320500227275.
43. Чхаидзе И.З., Лиознов Д.А., Петрищев Н.Н., Нуаури Д.А. Системный эндотелиит при новой коронавирусной инфекции COVID-19: гендерные и перинатальные риски. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021; 20 (4): 4–13. DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-4-13.
44. Ambrosino P., Calcaterra I., Molino A., Moretta P., Lupoli R., Spedicato G.A., Papa A., Motta A., Maniscalco M., Di Minno M.N.D. Persistent Endothelial Dysfunction in Post-Acute COVID-19 Syndrome: A Case-Control Study. *Biomedicines*. 2021; 9 (8): 957. DOI: 10.3390/biomedicines9080957.

Поступила в редакцию 21.11.2022; принята 03.12.2022.

Авторский коллектив

Кит Олег Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: sunsur2000@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>.

Франциянц Елена Михайловна – доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

Харатегзов Дмитрий Акимович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением торакальной хирургии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: dmitr8@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0640-2994>.

Сурикова Екатерина Игоревна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: sunsur2000@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>.

Горошинская Ирина Александровна – доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: iagor17@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>.

Бандовкина Валерия Ахтямовна – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: valeriyana@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>.

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: scalolas.92@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>.

Шихлярова Алла Ивановна, доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: shikhliarova.a@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>.

Погорелова Юлия Александровна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: flora-73@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>.

Айрапетова Тамара Георгиевна – кандидат медицинских наук, хирург отделения торакальной хирургии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: t.ayrapetova24@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4188-3746>.

Лазутин Юрий Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела торакальной хирургии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: lazutin.jurij@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6655-7632>.

Милакин Антон Григорьевич – онколог отделения торакальной хирургии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: amilakin@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2589-7606>.

Лейман Игорь Александрович – кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения торакальной хирургии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: toraxrnoi@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2572-1624>.

Статешный Олег Николаевич – онколог отделения торакальной хирургии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: stateshny@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4513-7548>.

Образец цитирования

Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kharagezov D.A., Surikova E.I., Goroshinskaya I.A., Bandochkina V.A., Cheryarina N.D., Shikhlyarova A.I., Pogorelova Yu.A., Ayrapetova T.G., Lazutin Yu.N., Milakin A.G., Leyman I.A., Stateshnyy O.N. Уровень эндотелина-1 в крови и ткани легкого у больных немелкоклеточным раком легкого, перенесших COVID-19 различной степени тяжести. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 1: 74–90. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-74-90.

ENDOTHELIN-1 LEVEL IN BLOOD AND LUNG TISSUE IN POST-COVID-19 PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA

O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, D.A. Kharagezov, E.I. Surikova, I.A. Goroshinskaya, V.A. Bandochkina, N.D. Cheryarina, A.I. Shikhlyarova, Yu.A. Pogorelova, T.G. Ayrapetova, Yu.N. Lazutin, A.G. Milakin, I.A. Leyman, O.N. Stateshnyy

National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

Long-term consequences of COVID-19 are associated with persistent endothelial dysfunction, so it is important to study both infectious and oncological processes.

The aim of the study was to examine endothelin-1 (ET-1) level in the blood and lung tissues of post-COVID-19 patients (men and women) with non-small cell lung carcinoma (NSCLC).

Materials and Methods. We examined 60 patients (59.1±3.9 years of age) with verified NSCLC, T1-3NxM0, hospitalized at the National Medical Research Center for Oncology in 2020–2021. All patients had a history of asymptomatic/mild COVID-19 (control group) or severe/moderate COVID-19 (main group). We also examined 15 healthy people (of the same age and sex) who did not suffer from COVID-19 at the time of blood sampling (donor group). The levels of endothelin-1 (ET-1-38, ET-1-21) were measured by ELISA in blood plasma of all trial subjects and in lung tissues these parameters were measured only in NSCLC patients before treatment.

Results. In NSCLC patients of the main group, ET-1-21 level in plasma was on average twice as high as that in the control group and in donors. In the tumor and the perifocal zone, ET-1-21 level was higher than that in the resection line tissue: by 1.4–2.7 times in the control group, by 1.6–7.6 times in the main group in men and women. At the same time, women of the main group had a significantly more pronounced increase in ET-1-21 level in the perifocal zone and a decrease in the tumor tissue compared to that in the control group. ET-1-38 level in the control group was 3 and 2.1 times as low as in the tumor and perifocal zone, and in the main group it was 2.8 times as high in the perifocal zone in women as that in the resection line tissue. Gender differences in ET-1 level in both groups of patients were revealed.

Conclusion. In NSCLC post-COVID-19 patients, changes in the endothelin-1 level were found, which could be caused not only by long-term endothelium dysfunction, but which also could modify NSCLC development.

Key words: lung cancer, COVID-19, coronavirus infection, severity, gender differences, blood, tumor, tumor perifocal zone, endothelin-1.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kharagezov D.A.

Experimental design: Kharagezov D.A., Lazutin Yu.N.

Participation in the research study, data processing: Ayrapetova T.G., Leyman I.A., Milakin A.G., Stateshnyy O.N.

ELISA analysis, statistical data processing: Pogorelova Yu.A., Cheryarina N.D.

Data analysis and interpretation: Goroshinskaya I.A., Shikhlyarova A.I., Bandovkina V.A., Surikova E.I.

Text writing and editing: Surikova E.I., Lazutin Yu.N.

References

1. Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Gevorkyan E.Yu. Osobennosti lecheniya patsientov s onkologicheskimi zabolevaniyami i provedenie klinicheskikh issledovaniy v oblasti onkologii v usloviyakh pandemii COVID-19: opyt zarubezhnykh stran [Cancer treatment and research in the context of COVID-19 pandemic: The experience of foreign countries]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2020; 75 (4): 278–282. DOI: 10.15690/vramn1384 (in Russian).
2. Bian D.J.H., Sabri S., Abdulkarim B.S. Interactions between COVID-19 and Lung Cancer: Lessons Learned during the Pandemic. *Cancers (Basel).* 2022; 14 (15): 3598. DOI: 10.3390/cancers14153598.
3. Rolfo C., Meshulami N., Russo A., Krammer F., García-Sastre A., Mack P.C., Gomez J.E., Bhardwaj N., Benyounes A., Sirera R., Moore A., Rohs N., Henschke C.I., Yankelevitz D., King J., Shyr Y., Bunn P.A.Jr., Minna J.D., Hirsch F.R. Lung Cancer and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: Identifying Important Knowledge Gaps for Investigation. *J Thorac Oncol.* 2022; 17 (2): 214–227. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.11.001.
4. Gulyaev P.V., Resnyanskaya S.V., Ostrovskaya I.V. Vyyavlenie postkovidnogo sindroma u patsientov, perenesshikh novuyu koronavirusnuyu infektsiyu [Detection of post-coronavirus syndrome in patients who have had a new coronavirus infection]. *Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki.* 2022; (S2): 107–128. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-2-107-128 (in Russian).

5. Pogosova N.V., Paleev F.N., Ausheva A.K., Kuchiev D.T., Gaman S.A., Veselova T.N., Bel'kind M.B., Sokolova O.Yu., Zhetisheva R.A., Ternovoy S.K., Boytsov S.A. Posledstviya COVID-19 na otdalennom etape posle gospitalizatsii [Sequelae of COVID-19 at long-term follow-up after hospitalization]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2022; 18 (2): 118–126. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-04-03 (in Russian).
6. Charfeddine S., Ibn Hadj Amor H., Jdidi J., Torjmen S., Kraiem S., Hammami R., Bahloul A., Kallel N., Moussa N., Touil I., Ghrab A., Elghoul J., Meddeb Z., Thabet Y., Kammoun S., Bouslama K., Milouchi S., Abdessalem S., Abid L. Long COVID-19 Syndrome: Is It Related to Microcirculation and Endothelial Dysfunction? Insights From TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 745758. DOI: 10.3389/fcvm.2021.745758.
7. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395 (10234): 1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
8. Carpenter T.C., Schomberg S., Stenmark K.R. Endothelin-mediated increases in lung VEGF content promote vascular leak in young rats exposed to viral infection and hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005; 289 (6): L1075–L1082. DOI: 10.1152/ajplung.00251.2005.
9. Barton M., Yanagisawa M. Endothelin: 30 Years From Discovery to Therapy. *Hypertension*. 2019; 74 (6): 1232–1265. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12105.
10. Masaki T. Historical review: Endothelin. *Trends Pharmacol Sci*. 2004; 25 (4): 219–224. DOI: 10.1016/j.tips.2004.02.008.
11. Krishnarao K., Bruno K.A., Di Florio D.N., Edenfield B.H., Whelan E.R., Macomb L.P., McGuire M.M., Hill A.R., Ray J.C., Cornell L.F., Tan W., Geiger X.J., Salomon G.R., Douglas, E.J., Fairweather D., Yamani M.H. Upregulation of Endothelin-1 May Predict Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in Women with Breast Cancer. *Journal of clinical medicine*. 2022; 11 (12): 3547. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11123547>.
12. Tamkus D., Sikorskii A., Gallo K.A., Wiese D.A., Leece C., Madhukar B.V., Chivu S.C., Chitneni S., Dimitrov N.V. Endothelin-1 enriched tumor phenotype predicts breast cancer recurrence. *ISRN Oncol*. 2013; 2013: 385398. DOI: 10.1155/2013/385398.
13. Gupta S., Prajapati A., Gulati M., Gautam S.K., Kumar S., Dalal V., Talmon G.A., Rachagani S., Jain M. Irreversible and sustained upregulation of endothelin axis during oncogene-associated pancreatic inflammation and cancer. *Neoplasia*. 2020; 22 (2): 98–110. DOI: 10.1016/j.neo.2019.11.001.
14. Tocci P., Blandino G., Bagnato A. YAP and endothelin-1 signaling: an emerging alliance in cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021; 40: 27. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-021-01827-8>.
15. Ahn H.M., Kim D.G., Kim Y.J. Blockade of endothelin receptor A enhances the therapeutic efficacy of gemcitabine in pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020; 527 (2): 568–573. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.04.118.
16. Bermejo-Martin J.F., Almansa R., Torres A., González-Rivera M., Kelvin D.J. COVID-19 as a cardiovascular disease: the potential role of chronic endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2020; 116 (10): e132–e133. DOI: 10.1093/cvr/cvaa140.
17. Abraham G.R., Kuc R.E., Althage M., Greasley P.J., Ambery P., Maguire J.J., Wilkinson I.B., Xu S.W., Ilyas I., Weng J.P. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin*. 2022; 1–15. DOI: 10.1038/s41401-022-00998-0.
18. Hoole S.P., Cherian J., Davenport A.P. Endothelin-1 is increased in the plasma of patients hospitalised with Covid-19. *J Mol Cell Cardiol*. 2022; 167: 92–96. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2022.03.007.
19. Kadiyska T., Tourtourikov I., Dabchev K., Cherneva R., Stoynev N., Hadjiolova R., Mitev V., Spandidos D.A., Adamaki M., Zoumpourlis V. Role of endothelial dysfunction in the severity of COVID-19 infection (Review). *Mol Med Rep*. 2022; 26 (5): 351. DOI: 10.3892/mmr.2022.12867.
20. Santoro L., Falsetti L., Zaccone V., Nesci A., Tosato M., Giupponi B., Savastano M.C., Moroncini G., Gasbarrini A., Landi F., Santoliquido A. On Behalf of Gemelli Against Covid-Post-Acute Care Study Group. Impaired Endothelial Function in Convalescent Phase of COVID-19: A 3 Month Follow Up Observational Prospective Study. *J Clin Med*. 2022; 11 (7): 1774. DOI: 10.3390/jcm11071774.
21. Oikonomou E., Souvaliotis N., Lampsas S., Siasos G., Poulakou G., Theofilis P., Papaioannou T.G., Haidich A.B., Tsaousi G., Ntousopoulos V., Sakka V., Charalambous G., Rapti V., Raftopoulou S., Syrigos K., Tsioufis C., Tousoulis D., Vavuranakis M. Endothelial dysfunction in acute and long standing COVID-19: A prospective cohort study. *Vascul Pharmacol*. 2022; 144: 106975. DOI: 10.1016/j.vph.2022.106975.

22. Haffke M., Freitag H., Rudolf G., Seifert M., Doehner W., Scherbakov N., Hanitsch L., Wittke K., Bauer S., Konietschke F., Paul F., Bellmann-Strobl J., Kedor C., Scheibenbogen C., Sotzny F. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med.* 2022; 20: 138. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03346-2>.
23. Kedor C., Freitag H., Meyer-Arndt L., Wittke K., Hanitsch L.G., Zoller T., Steinbeis F., Haffke M., Rudolf G., Heidecker B., Bobbert T., Spranger J., Volk H.D., Skurk C., Konietschke F., Paul F., Behrends U., Bellmann-Strobl J., Scheibenbogen C. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. *Nat Commun.* 2022; 13 (1): 6009. DOI: 10.1038/s41467-022-33784-x.
24. Petrishchev N.N., Khalepo O.V., Vavilenkova Yu.A., Vlasov T.D. COVID-19 i sosudistye narusheniya (obzor literatury) [COVID-19 and vascular disorders (literature review)]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2020; 19 (3): 90–98. DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98 (in Russian).
25. Zolotnitskaya V.P., Amosov V.I., Titova O.N., Agafonov A.O., Amosova O.V. Narusheniya mikrotsirkulyatsii v legkikh po dannym perfuzionnoy OFEKT u patsientov v postkovidnom periode [Microcirculation disorders in the lungs according to perfusion SPECT-imaging in post-COVID patients]. *Rossiyskiy elektronnyy zhurnal luchevoj diagnostiki.* 2021; 11 (2): 8–18. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-1-125-136 (in Russian).
26. Sommer N., Schmeck B. Pulmonale Manifestationen bei Long-COVID [Pulmonary manifestations in long COVID]. *Inn Med (Heidelb).* 2022; 63 (8): 819–829. DOI: 10.1007/s00108-022-01371-3.
27. Arun C., DeCatris M., Hemingway D.M., London N.J., O'Byrne K.J. Endothelin-1 is a novel prognostic factor in non-small cell lung cancer. *Int J Biol Markers.* 2004; 19 (4): 262–167. DOI: 10.1177/172460080401900402.
28. Boldrini L., Gisfredi S., Ursino S., Faviana P., Lucchi M., Melfi F., Mussi A., Basolo F., Fontanini G. Expression of endothelin-1 is related to poor prognosis in non-small cell lung carcinoma. *Eur J Cancer.* 2005; 41 (18): 2828–35. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.08.030.
29. Jiang Y., Liu Y., Shi Z., Wang B., Shang L., Xu X., Zhang S., Wang M. Expression and clinical relevance of uPA and ET-1 in non-small cell lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2011; 14 (1): 49–53. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2011.01.10.
30. Rosanò L., Spinella F., Bagnato A. Endothelin 1 in cancer: biological implications and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer.* 2013; 13 (9): 637–651. DOI: 10.1038/nrc3546.
31. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N., Southan C., Kohan D.E., Pollock J.S., Pollock D.M., Webb D.J., Maguire J.J. *Endothelin. Pharmacol Rev.* 2016; 68 (2): 357–418. DOI: 10.1124/pr.115.011833.
32. Rosanò L., Bagnato A. Endothelin therapeutics in cancer: Where are we? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016; 310 (6): R469–R475. DOI: 10.1152/ajpregu.00532.2015.
33. Zhang Z., Chen L., Xu W., Sigdel K., Jiang X. Effects of silencing endothelin-1 on invasion and vascular formation in lung cancer. *Oncology Letters.* 2017; 13: 4390–4396. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6027>.
34. Kharagezov D.A., Lazutin Yu.N., Mirzoyan E.A., Milakin A.G., Stateshnyy O.N., Leyman I.A., Chubarayan A.V., Iozefi K.D. Molekulyarnye misheni nemelkokletochnogo raka legkogo (NMRL) vne «glavnoy troyki» [Molecular targets of non-small cell lung carcinoma (NSCLC) outside the “top three”]. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskoy zhurnal.* 2021; 2 (4): 38–47. DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-4-5> (in Russian).
35. Moody T.W., Ramos-Alvarez I., Moreno P., Mantey S.A., Ridnour L., Wink D., Jensen R.T. Endothelin causes transactivation of the EGFR and HER2 in non-small cell lung cancer cells. *Peptides.* 2017; 90: 90–99. DOI: 10.1016/j.peptides.2017.01.012.
36. Pulido I., Ollosi S., Aparisi S., Becker J.H., Aliena-Valero A., Benet M., Rodríguez M.L., López A., Tamayo-Torres E., Chuliá-Peris L., García-Cañaveras J.C., Soucheray M., Dalheim A.V., Salom J.B., Qiu W., Kaja S., Fernández-Coronado J.A., Alandes S., Alcácer J., Al-Shahrour F., Borgia J.A., Juan O., Nishimura M.I., Lahoz A., Carretero J., Shimamura T. Endothelin-1-Mediated Drug Resistance in EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Cancer Res.* 2020; 80 (19): 4224–4232. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-0141.
37. Spinella F., Caprara V., Cianfrocca R., Rosanò L., Di Castro V., Garrafa E., Natali P.G., Bagnato A. The interplay between hypoxia, endothelial and melanoma cells regulates vascularization and cell motility through endothelin-1 and vascular endothelial growth factor. *Carcinogenesis.* 2014; 35 (4): 840–848. DOI: 10.1093/carcin/bgu018.

38. Weigert A., Zheng X., Nenzel A., Turkowski K., Günther S., Strack E., Sirait-Fischer E., Elwakeel E., Kur I.M., Nikam V.S., Valasarajan C., Winter H., Wissgott A., Voswinkel R., Grimminger F., Brüne B., Seeger W., Pullamsetti S.S., Savai R. Fibrocytes boost tumor-supportive phenotypic switches in the lung cancer niche via the endothelin system. *Nat Commun.* 2022; 13 (1): 6078. DOI: 10.1038/s41467-022-33458-8.
39. Tostes R.C., Fortes Z.B., Callera G.E., Montezano A.C., Touyz R.M., Webb R.C., Carvalho M.H. Endothelin, sex and hypertension. *Clin Sci (Lond).* 2008; 114 (2): 85–97. DOI: 10.1042/CS20070169.
40. Miller V.M., Mulvagh S.L. Sex steroids and endothelial function: translating basic science to clinical practice. *Trends Pharmacol Sci.* 2007; 28 (6): 263–270. DOI: 10.1016/j.tips.2007.04.004.
41. Polderman K.H., Stehouwer C.D., van Kamp G.J., Schalkwijk C.G., Gooren L.J. Modulation of plasma endothelin levels by the menstrual cycle. *Metabolism.* 2000; 49 (5): 648–650. DOI: 10.1016/s0026-0495(00)80042-6.
42. Wilbert-Lampen U., Seliger C., Trapp A., Straube F., Plasse A. Female sex hormones decrease constitutive endothelin-1 release via endothelial sigma-1/cocaine receptors: an action independent of the steroid hormone receptors. *Endothelium.* 2005; 12 (4): 185–191. DOI: 10.1080/10623320500227275.
43. Chkhaidze I.Z., Lioznov D.A., Petrishchev N.N., Niauri D.A. Sistemnyy endoteliit pri novoy koronavirusnoy infektsii COVID-19: gendernye i perinatal'nye riski [Endothelial dysfunction as the typical pathological state. Regional blood circulation and microcirculation]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2021; 20 (4): 4–13. DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-4-13 (in Russian).
44. Ambrosino P., Calcaterra I., Molino A., Moretta P., Lupoli R., Spedicato G.A., Papa A., Motta A., Maniscalco M., Di Minno M.N.D. Persistent Endothelial Dysfunction in Post-Acute COVID-19 Syndrome: A Case-Control Study. *Biomedicines.* 2021; 9 (8): 957. DOI: 10.3390/biomedicines9080957.

Received November 21, 2022; accepted December 03, 2022.

Information about the authors

Kit Oleg Ivanovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Director General, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: sunsur2000@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>.

Frantsiyants Elena Mikhaylovna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Deputy General Director, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

Kharagezov Dmitriy Akimovich, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: dmitr8@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0640-2994>.

Surikova Ekaterina Igorevna, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: sunsur2000@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>.

Goroshinskaya Irina Aleksandrovna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: iagor17@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>.

Bandovkina Valeriya Akhtyamovna, Doctor of Sciences (Biology), Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: valerryana@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>.

Cheryarina Natal'ya Dmitrievna, Laboratory Assistant, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: scalolas.92@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>.

Shikhlyarova Alla Ivanovna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail shikhlyarova.a@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>.

Pogorelova Yuliya Aleksandrovna, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: flora-73@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>.

Ayrapetova Tamara Georgievna, Candidate of Sciences (Medicine), Surgeon, Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: t.ayrapetova24@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4188-3746>.

Lazutin Yuriy Nikolaevich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Leading Researcher, Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: lazutin.jurij@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6655-7632>.

Milakin Anton Grigor'evich, Oncologist, Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: amilakin@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2589-7606>.

Leyman Igor' Aleksandrovich, Candidate of Sciences (Medicine), Oncologist, Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: toraxrnoi@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2572-1624>.

Stateshnyy Oleg Nikolaevich, Oncologist, Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: stateshny@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4513-7548>.

For citation

Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kharagezov D.A., Surikova E.I., Goroshinskaya I.A., Bandovkina V.A., Cheryarina N.D., Shikhlyarova A.I., Pogorelova Yu.A., Ayrapetova T.G., Lazutin Yu.N., Milakin A.G., Leyman I.A., Stateshnyy O.N. Uroven' endotelina-1 v krovi i tkani legkogo u bol'nykh nemelkokletochnym rakom legkogo, perenesshikh COVID-19 razlichnoy stepeni tyazhesti [Endothelin-1 level in blood and lung tissue in post-COVID-19 patients with non-small cell lung cancer]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2023; 1: 74–90. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-74-90 (in Russian).