

или отдельного человека путем профилактики и решения проблем, связанных с репродуктивной функцией. В современных условиях, характеризующихся высоким уровнем заболеваемости и общей смертности населения, снижением рождаемости и ухудшением здоровья детей, проблемы охраны репродуктивного здоровья населения приобретают особую значимость.

Литература:

1. Румянцев Г.И. 2-е изд. М.:ГЭОТАР-МЕД, 2001.
2. Буштырева И.О. Проблемы репродуктивного здоровья женщин. //Мат. науч.,-

практ. конф. Ростов-на-Дону : ГОУ ВПО РостГМУ Росздрава. 2008. 55 с.

3. Айламазян Э. К. Проблема охраны репродуктивно здоровья женщин в условиях экологического кризиса // Мед. акад. журн. –2005. – № 2. – С. 47–58.

4. Фролова Е. В. Особенности профилактики заболеваний у женщин //Рос. семейный врач. – 2003. – № 4. – С. 4–12.

5. Онищенко Г.Г. Актуальные проблемы управления состоянием окружающей среды и здоровьем населения //Уральский медицинский журнал. — 2008. — № 11. — С. 4-10.

*Слущька Т.В., Овчаренко Л.С., Вертегел А.О., Кряжев О.В.
ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»*

КОРЕКЦІЯ РІВНІВ НЕЙРОПЕПТИДІВ ТА ЕНДОТЕЛІНУ-1 У ДІТЕЙ З СИНДРОМОМ ВЕРТЕБРАЛЬНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ СИСТЕМИ, ХВОРИХ НА РЕКУРЕНТНІ БРОНХІТИ

Slutska T.V., Ovcharenko L.S., Verthehel A.O., Kryazhev O.V.

CORRECTION OF NEUROPEPTIDES AND ENDOTHELIN-1 LEVELS IN CHILDREN WITH VERTEBROBASILAR ARTERIAL SYSTEM SYNDROME AND RECURRENT BRONCHITIS

Абстракт. Мета дослідження: підвищити ефективність лікування та профілактики РБ у дітей з СВБАС на підставі відновлення нейрогенної регуляції бронхіального дерева шляхом медикаментозної корекції левокарнітином та аргініном впливу субстанції Р, ВІП та ЕТ-1 на перебіг запального процесу в бронхах.

Результати. після медикаментозної корекції зменшилася кількість дітей 1-ї групи, у порівнянні з вихідними показниками, з підвищенням вмісту в сироватці крові субстанції Р (на 46,7 %, $p<0,05$) і ЕТ-1 (на 40,0 %, $p<0,05$) і зниженням концентрації ВІП (на 36,7%, $p<0,05$). У порівнянні з дітьми 2-ї групи зменшилася кількість дітей 1-ї групи з підвищенням вмісту в сироватці крові субстанції Р (на 26,7 %, $p<0,05$) і ЕТ-1 (на 40,0 %, $p<0,05$) і зниженням концентрації ВІП (на 46,7%, $p<0,05$).

Висновок. Використання у дітей, хворих на РБ та СВБАС, засобів, що зменшують надлишкову продукцію ЕТ-1 (аргінін) й послаблюють ефекти вже синтезованого ЕТ-1 (L-карнітин) призводить до зменшення кількості дітей з підвищеним сироватковим вмістом субстанції Р і ЕТ-1 та дефіцитом ВІП.

Abstract. Aim of the study: to increase the effectiveness of treatment and prevention of recurrent bronchitis (RB) in children with vertebrobasilar arterial system syndrome (VASS) on the basis of the neurogenic regulation restoration of the bronchial tree by drug correction of the substance P, VIP and ET-1 on the course of the inflammatory process in the bronchial tubes.

Results. After medication correction decreased the number of children in group 1, compared with baseline, with an increase in serum content of substance P (by 46.7%, $p<0.05$) and ET-1 (by 40.0%, $p<0.05$) and a decrease in the concentration of VIP (36.7%, $p<0.05$). Compared with the children of group 2 decreased the number of children in group 1 with increasing serum content of substance P (by 26.7%, $p<0.05$) and ET-1 (by 40.0%, $p<0.05$) and a decrease in the concentration of VIP (by 46.7%, $p<0.05$).

Conclusion. Use in children with RB and VASS of drugs that reduce the excess production of ET-1 (arginine) and attenuate the effects of already synthesized ET-1 (L-carnitine) leads to a decrease in the number of children with high serum content of substance P and ET-1 and VIP deficits.

Ключові слова: діти, бронхіт, нейропептиди, ендотелін, аргінін, левокарнітин

Key words: children, bronchitis, neuropeptides, endothelin, arginine, levocarnitine

Клінічний перебіг рекурентних бронхітів (РБ) який характеризується тривалим періодом активних запальних та бронхообструктивних процесів у бронхіальному дереві [1, 2]. Такі особливості РБ пов'язані з порушенням секреторно-евакуаторних інструментів бронхів, які в фізіологічних умовах забезпечують очищення слизових оболонок респіраторного тракту від різних патогенів. Результативність такого кліренсу

залежить від нервово-рефлекторних процесів підтримки фізіологічного тону дихальних шляхів. Порушення цього захисного механізму при РБ, в основі якого лежить цілий комплекс запальних реакцій (імунних, нейрогенних тощо) з дисбалансом нейровегетативних аксон-рефлексів, здатне погіршувати їхній перебіг і результат лікування [3].

До таких дисфункцій та погіршення перебігу

РБ здатне призводити порушення функціонування мозку через ослаблення кровотоку в базиллярній і хребетних артеріях, що приводить до функціональних розладів ЦНС, яке згідно МКБ-10 (рубрика G 45.0 класу V - Судинні захворювання нервової системи) визначаються як синдром вертебро-базиллярної артеріальної системи (СВБАС) [4]. Дисбаланс з боку нервової регуляції при бронхолегеневій патології здатний обумовлювати зсуви процесів нейроімунного захисту через модуляцію нейропептидної експресії шляхом передавання сенсорної інформації в ЦНС через неадренергічні, нехолінергічні нервові волокна [5], які вивільняють запальні сенсорні нейропептиди в тканини, що вони іннервують, і забезпечують розвиток локальних та системних запальних процесів [6]. До таких нейропептидів відносять субстанцію Р та вазоактивний інтестинальний пептид (ВІП).

Активация субстанції Р індукє в тканинах різні ефекти, такі як вазодилатація, адгезія лейкоцитів до ендотеліальних клітин, свербіж, бронхоконстрикція та зміна моторики кишечника [7], синтез ІЛ-8 [8], посилення нейтрофільного та макрофагального хемотаксису і продукції хемотаксичних факторів [9], збільшення виробництва цитокінів [10], підвищує продукцію ІЛ-17 [11].

ВІП чинить протизапальну дію [12] та захищає клітинно-тканинну структури від пошкодження надмірним запальним процесом [13]. Завдяки цьому, у сучасних експериментальних та клінічних дослідженнях використання ВІП застосовується для терапії тяжких інфекційних або аутоімунних пошкоджень різних тканин, у тому числі респіраторного тракту [14, 15, 16].

Загалом доведено, що порушення балансу нейропептидів, зокрема субстанції Р та ВІП, зафіксовані у широкому діапазоні захворювань органів дихання, та можуть глибоко впливати на їх симптоми та прогресію [17]. Але клінічних досліджень з даної тематики є недостатньо, що потребує проведення додаткових пошукових заходів.

У той же час порушення гемодинаміки в хребетних судинах залучає ендотеліальний компонент [18, 19], що може мати суттєвий вплив на подальше функціонування всієї нейроімунної регуляції. Це пов'язано з тим, що ендотелій є складним і багатофункціональним ендокринним органом з вираженою метаболічною активністю [20], який виконує бар'єрну, секреторну, гемостатичну і вазотонічну функції – контролює тонус гладкої мускулатури, гемостаз, проліферацію, ангіогенез, імунну систему [21]. Ендотелій входить до першої лінії системи захисту організму від вторгнення мікробів і ендогенних речовин у відповідь на будь-яке пошкодження тканин, відповідаючи на контакти з ксеногенними подразниками шляхом синтезу факторів, що регулюють гемостаз, клітинний ріст, вазомоторну функцію, запальні процеси – оксид азоту, простаглініни, тромбоксан А2, ангіотензин II та ендотелін-1 (ЕТ-1) [22].

Ефект ЕТ-1 в дихальних шляхах є багатограним і полягає в здатності викликати бронхоконстрикцію, посилювати реакцію бронхів на інгаляційні антигени, збільшувати приплив запальних клітин, продукцію цитокінів, брати участь в формуванні набряку та в процесах ремоделювання бронхів, прискорювати хемотаксис, адгезію і активацію нейтрофілів, стимулювати розвиток фіброзу субепітеліального шару стінки бронхів і утворення хемоаттрактанту для лейкоцитів [23].

Саме тому, гіпотезою дослідження стало те, що медикаментозна корекція впливу вищезначених факторів (субстанції Р, ВІП та ЕТ-1) на перебіг запального процесу в бронхах у дітей з СВБАС здатна підвищити ефективність лікування та профілактики РБ завдяки відновлення нейрогенної регуляції бронхіального дерева.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для об'єктивної оцінки ефективності запропонованих реабілітаційно-профілактичних заходів було обстежено 30 дітей віком 7-11 років, хворих на РБ, з СВБАС. Випадковим чином були сформовані 2 групи:

1 група – діти з СВБАС, хворі на РБ, які отримували запропоновані реабілітаційно-профілактичні заходи у додаток до стандартів, встановлених Наказом МОЗ України №242 від 12.05.2008 «Про затвердження стандартів санаторно-курортного лікування дітей з соматичною патологією» - 15 осіб;

2 група – діти з СВБАС, хворі на РБ, які отримували тільки реабілітаційно-профілактичні заходи, згідно Наказу МОЗ України №242 від 12.05.2008 «Про затвердження стандартів санаторно-курортного лікування дітей з соматичною патологією» - 15 осіб.

Рекурентний бронхіт визначався як 3 та більше епізодів гострого бронхіту на рік згідно з національним протоколом.

Термін «СВБАС» використовувався в якості діагнозу у дітей 1-ї та 2-ї груп та визначався наявністю у дитини клінічних та / або інструментальних даних щодо зворотної ішемії мозкових структур, які кровопостачаються з судин системи хребетної і основної артерій. Відповідно до МКБ 10-го перегляду базий стан має рубрику «Синдром вертебробазиллярної артеріальної системи» (G45.0) і відноситься до класу VI «Хвороби нервової системи», розділу G45 «Минулі транзиторні церебральні ішемічні напади (атаки) і споріднені синдроми».

Кількісне визначення субстанції Р, ВІП в сироватці крові проводилося методом імуноферментного аналізу на фотометрі-аналізаторі «Humareader SINGLE» (Німеччина) з використанням ІФА тест-систем «Substance P», «Vasoactive Intestinal Peptide» виробництва «Peninsula Laboratories, LLC» (San Carlos, USA). Кількісне визначення ЕТ-1 в сироватці крові проводилося методом імуноферментного аналізу на фотометрі-аналізаторі «Humareader SINGLE» (Німеччина) з використанням ІФА тест-систем «big

Endothelin» виробництва «Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG» (Austria).

Контроль клініко-лабораторних показників проводився через 3 місяці після завершення повного обсягу реабілітаційно-профілактичних заходів.

Медикаментозна корекція проводилася препаратами, що містять левокарнітин (L-карнітин) по 500 мг 3 рази на день протягом 3 місяців та аргінін по 100 мг 2 рази на день протягом 1 місяця, комплексне застосування яких дозволяє зменшувати надлишкову продукцію ET-1 (аргінін)

й послаблювати ефекти вже синтезованого ET-1 (L-карнітин).

Отримані результати оброблялися за допомогою непараметричного кутового критерію Фішера ϕ (для зіставлення двох вибірок за частотою ефекту).

РЕЗУЛЬТАТИ

Кількість дітей різноспрямованими відхиленнями сироваткового вмісту субстанції Р, ВІП та ET-1 після проведених реабілітаційно-профілактичних заходів у порівнянні з дітьми, які їх не отримували, наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Кількість дітей з відхиленнями сироваткового вмісту субстанції Р, ВІП та ET-1 після проведення реабілітаційно-профілактичних заходів

Показник вмісту у сироватці	Кількість дітей			
	Вихідні показники		Після проведених заходів	
	Група 1 (n=15)	Група 2 (n=15)	Група 1 (n=15)	Група 2 (n=15)
Субстанція Р				
Збільшення (більше 0,45 нг/мл)	12 (80,0%)	13 (86,7%)	5 (33,3%)* ^Δ	9 (60,0%)
Норма (0,38-0,45 нг/мл)	2 (13,3%)	1 (6,7%)	10 (66,7%)	6 (40,0%)
Зменшення (менше 0,38 нг/мл)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	0	0
ВІП				
Збільшення (більше 0,39 нг/мл)	0	0	0	0
Норма (0,28-0,39 нг/мл)	6 (40,0%)	7 (46,7%)	12 (80,7%)	5 (33,3%)
Зменшення (менше 0,28 нг/мл)	9 (60,0%)	8 (53,3%)	3 (20,0%)* ^Δ	10 (66,7%)
ET-1				
Збільшення (більше 1,03 пмоль/л)	8 (53,3%)	8 (53,3%)	2 (13,3%)* ^Δ	8 (53,3%)
Норма (0,02-1,03 пмоль/л)	7 (46,7%)	7 (46,7%)	13 (86,7%)	7 (46,7%)
Зменшення (менше 0,02 пмоль/л)	0	0	0	0

Примітки:

1. ^Δ - достовірність відмінностей від показників до проведення реабілітаційно-профілактичних заходів ($p < 0,05$)
2. * - достовірність відмінностей від показників дітей 2-ї групи, що не отримували реабілітаційно-профілактичні заходи ($p < 0,05$)

Результати дослідження, представлені в таблиці, демонструють, що після проведених реабілітаційно-профілактичних заходів статистично значимо зменшилася кількість дітей 1-ї групи, у порівнянні з вихідними показниками, з підвищенням вмісту в сироватці крові субстанції Р (на 46,7 %, $p < 0,05$) і ET-1 (на 40,0 %, $p < 0,05$) і зниженням концентрації ВІП (на 36,7%, $p < 0,05$).

У порівнянні з дітьми 2-ї групи, проведення запропонованих реабілітаційно-профілактичних заходів призвело до статистично значимого зменшення кількості дітей 1 групи з підвищенням вмісту в сироватці крові субстанції Р (на 26,7 %, $p < 0,05$) і ET-1 (на 40,0 %, $p < 0,05$) і зниженням концентрації ВІП (на 46,7%, $p < 0,05$).

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Для проведення медикаментозних реабілітаційно-профілактичних заходів у дітей з СВБАС, хворих на РБ, враховувалася необхідність покращення кровопостачання у судинах вертебро-базиллярного басейну у комбінації з пригніченням надмірного патологічного нейроімунного запального процесу з одночасною модуляцією послабленого фагоцитозу. У якості точки

прикладання був обраний підвищений вміст ET-1, зниження якого сприяло б відновленню порушених показників. Адже відомо, що блокада ET-1 знижує рівень запалення [24; 25], а низькі концентрації ET-1 асоційовані з високим рівнем вмісту природного протизапального цитокіну IL-10 [26]. При цьому, по даним літератури, нормалізація концентрації ET-1 супроводжується відновленням функцій вродженого імунітету [27].

У якості таких засобів, що знижують синтез та вміст ET-1 були відібрані препарати, що містять левокарнітин (L-карнітин) та аргінін. Левокарнітин через посилення синтезу АТФ неспецифічно послаблював негативні ефекти ET-1 [28]. Оскільки препарати АТФ не використовуються у дитячому віці, то нами до застосування був запропонований левокарнітин (L-карнітин), що є вітаміноподібною речовиною, яка у природних умовах синтезується у печінці, нирках і мозковій тканині з амінокислот лізину та метіоніну з участю заліза та аскорбінової кислоти, у плазмі крові перебуває у вільній формі та у формі ацилкарнітинових ефірів.

Левокарнітин є головним кофактором обміну жирних кислот у серці, печінці та скелетних м'язах,

відіграє роль основного переносника довголанцюжкових жирних кислот у мітохондрії, де відбувається їх бетаокиснення до ацетил-КоА з наступним утворенням АТФ [29].

Аргінін – амінокислота, яка належить до класу умовно незамінних і є активним і різнобічним клітинним регулятором численних життєво важливих функцій організму, що виявляє важливі протекторні ефекти. Аргінін має антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну активність, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення, відіграє певну роль у підтримці гормонального балансу в організмі. Для дітей із СВБАС та РБ важливим було те, що аргінін пригнічує синтез ЕТ-1 [30] та модулює роботу вродженого та адаптивного імунітету [31].

Отже, саме комплексне застосування аргініну та АТФ дозволяє як зменшувати надлишкову продукцію ЕТ-1 (аргінін) так й послаблювати ефекти вже синтезованого ЕТ-1 (левокарнітин) [32].

В результаті медикаментозної корекції зменшилася кількість дітей з підвищенням вмісту в сироватці крові прозапальних субстанції Р і ЕТ-1 і зниженням концентрації протизапального ВІП. Але окрім пригнічення надмірного запального процесу [33], динаміка вмісту ЕТ-1 мала ще й вагомий вазотропний антиспастичний ефект [34], що був важливим для пацієнтів із СВБАС та мало відображення у покращенні клінічних проявів даного стану. Крім того, зниження сироваткової концентрації ЕТ-1 сприяло зменшенню його бронхоконстрикторної дії [35], що було вкрай важливим для дітей, хворих на РБ, особливо в комбінації із динамікою субстанції Р.

Таким чином, дослідженням встановлено, що діти, хворі на комбіновану патологію – РБ та СВБАС, мають більш тяжкий перебіг гострих бронхітів, зумовлений негативним впливом дисбалансу нейропептидної регуляції судинного та бронхіального тонусу із розвитком особливого симптомокомплексу. В основі виявленого нейрогенного дисбалансу лежить прозапальна активність на фоні посиленого впливу надмірних вазо- та бронхоконстрикторних медіаторів у вигляді підвищеного вмісту у сироватці крові субстанції Р та ЕТ-1. Пріоритетна роль ЕТ-1 у розвитку більш тяжкого перебігу РБ у дітей була доведена шляхом ефективного використання медикаментозних засобів, які зменшують її синтез та сироватковий вміст, що дозволило досягти позитивних клініко-лабораторних результатів стосовно як бронхіальної, так й судинної патології.

ЗАВЕРШЕННЯ

З урахуванням негативного впливу наявності СВБАС на перебіг РБ у дітей необхідним є проведення комплексної медикаментозної корекції із забезпеченням модифікації та контролю нейроімунного та судинного дисбалансу у вигляді засобів, що зменшують надлишкову продукцію ЕТ-1 (аргінін по 100 мг 2 рази на день протягом 1

місяця) й послаблюють ефекти вже синтезованого ЕТ-1 (L-карнітин по 500 мг 3 рази на день протягом 3 місяців) з використанням даного курсу 2 рази на рік.

Використання у дітей, хворих на РБ та СВБАС, засобів, що зменшують надлишкову продукцію ЕТ-1 (аргінін) й послаблюють ефекти вже синтезованого ЕТ-1 (L-карнітин) призводить до зменшення кількості дітей з підвищеним сироватковим вмістом субстанції Р і ЕТ-1 та дефіцитом сироваткової концентрації ВІП, що вказує на ефективність запропонованого підходу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children / A. Kantar, A.B. Chang, M.D. Shields [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2017. – Vol. 50 (2). – P. 1602139.
2. Recurrence of protracted bacterial bronchitis in children: what can we do? / O. Sacco, A.F. Capizzi, M. Silvestri, G.A. Rossi // *Chest*. – 2017. – Vol. 151 (4). – P. 940.
3. Ishak A. Persistent and recurrent bacterial bronchitis—a paradigm shift in our understanding of chronic respiratory disease / A. Ishak, M.L. Everard // *Frontiers in pediatrics*. – 2017. – Т. 5. – P. 19.
4. The National Institutes of Health Stroke Scale: Its Role in Patients with Posterior Circulation Stroke / A. Siniscalchi, R. Sztajzel, G. Malferrari, L. Gallelli // *Hospital Topics*. – 2017. – С. 1-3.
5. Forsythe P. The parasympathetic nervous system as a regulator of mast cell function / P. Forsythe // *Methods Mol. Biol.* – 2015. – Vol. 1220. – P. 141-154.
6. TRPA1: a transducer and amplifier of pain and inflammation / A. Koivisto, H. Chapman, N. Jalava [et al.] // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2014. – Vol. 114. – P. 50-55.
7. Corrigan F. Inflammation in acute CNS injury: a focus on the role of substance P / F. Corrigan, R. Vink, R.J. Turner // *British journal of pharmacology*. – 2016. – Vol. 173 (4). – P. 703-715.
8. SP and IL-33 together markedly enhance TNF synthesis and secretion from human mast cells mediated by the interaction of their receptors / A. Taracanova, M. Alevizos, A. Karagkouni [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2017. – Vol. 114 (20). – P. E4002-E4009.
9. Franco R. Alternatively activated microglia and macrophages in the central nervous system / R. Franco, D. Fernandez-Suarez // *Progress in neurobiology*. – 2015. – Vol. 131. – P. 65-86.
10. Effect of corneal nerve ablation on immune tolerance induced by corneal allografts, oral immunization, or anterior chamber injection of antigens / J. Mo, S. Neelam, J. Mellon [et al.] // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2017. – Vol. 58 (1). – P. 137-148.
11. Substance P mediates pro-inflammatory cytokine release from mesenteric adipocytes in Inflammatory Bowel Disease patients / A. Sideri, K. Bakirtzi, D.Q. Shih [et al.] // *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*. – 2015. – Vol. 1 (4). – P. 420-432.

12. Neuroendocrine cells derived chemokine vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in allergic diseases / A.K. Verma, M. Manohar, S.U. Venkateshaiah, A. Mishra. // *Cytokine & growth factor reviews*. – 2017. – Vol. 38. – P. 37-48.
13. Colonic levels of vasoactive intestinal peptide decrease during infection and exogenous VIP protects epithelial mitochondria against the negative effects of IFN γ and TNF α induced during *Citrobacter rodentium* infection / A.K. Maiti, S. Sharba, N. Navabi, S.K. Lindén // *PloS one*. – 2018. – Vol. 13 (9). – P. e0204567.
14. Vasoactive Intestinal Peptide nanomedicine for the management of inflammatory bowel disease / D. Jayawardena, A.N. Anbazhagan, G. Guzman [et al.] // *Molecular pharmaceuticals*. – 2017. – Vol. 14 (11). – P. 3698-3708.
15. Said S.I. Vasoactive intestinal polypeptide in the respiratory tract / S.I. Said // *Neuropeptides in respiratory medicine*. – Routledge. – 2017. – P. 143-160.
16. Examination of PACAP-like immunoreactivity in urogenital tumor samples / A. Tamas, A. Javorhazy, D. Reglodi [et al.] // *Journal of Molecular Neuroscience*. – 2016. – Vol. 59 (2). – P. 177-183.
17. Pulmonary neuroendocrine cells function as airway sensors to control lung immune response / K. Branchfield, L. Nantie, J.M. Verheyden [et al.] // *Science*. – 2016. – Vol. 351 (6274). – P. 707-710.
18. Hemodynamic premises of endothelial dysfunction in young patients with vertebrobasilar insufficiency / N.O. Nekrasova, T.V. Gorbach, I.A. Grygorova, O.L. Tovazhnyanska // *Comparative Clinical Pathology*. – 2018. – P. 1-4.
19. The pathophysiological role of astrocytic endothelin-1 / S. Hostenbach, M. D'haeseleer, R. Kooijman, J. De Keyser // *Progress in neurobiology*. – 2016. – Vol. 144. – P. 88-102.
20. Эндотелиальная дисфункция— фармакологическая мишень дисциркуляторной энцефалопатии / С.М. Кузнецова, В.В. Кузнецов, Д.В. Шульженко [и др.] // *Журнал неврологии им. БМ Маньковского*. – 2015. - №4. – С. 66-76.
21. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической ишемией мозга и возможности ее фармакологической коррекции / А.И. Федин, Е.П. Старых, М.В. Путилина [и др.] // *Лечащий врач*. — 2015. — № 5. — С. 45-52.
22. Interaction with an endothelial lumen increases neutrophil lifetime and motility in response to *P aeruginosa* / L.E. Hind, P.N. Ingram, D.J. Beebe, A. Huttenlocher // *Blood*. – 2018. – Vol. 132 (17). – P. 1818-1828.
23. Chernyshova O.Y. Impact of Persistent Intracellular Infections on the Processes of Airway Remodeling in Children with Bronchial Asthma / O.Y. Chernyshova // *Childs Health*. – 2015. – Vol. 2.61. – P. 77-82.
24. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in allergic rhinitis inflammation: ovalbumin-induced rat model / A. Tatar, M. Yayla, D. Kose [et al.] // *Rhinology*. – 2016. – Vol. 54 (3). – P. 266-272.
25. Potent anti-inflammatory and antinociceptive activity of the endothelin receptor antagonist bosentan in monoarthritic mice / A.K. Imhof, L. Glück, M. Gajda [et al.] // *Arthritis research & therapy*. – 2011. – Vol. 13(3). – P. R97.
26. Самодова А.В. Взаимосвязь содержания эндотелина-1 в крови и характера иммунной реакции человека на кратковременное общее охлаждение / А.В. Самодова, Л.К. Добродеева // *Вестник уральской медицинской академической науки*. – 2018. – Т. 15, №2. - С. 299–308.
27. Уровень эндотелина (1-21) и альфа-дефензина (1-3) при atopическом дерматите при обострении и ремиссии / И.В. Петрищева, Н.Н. Цыбиков, Е.В. Фефелова, П.П. Терешков // *Клиническая дерматология и венерология*. – 2015. - №14(1). – С. 68-70.
28. Корейба К.А. Полиморфность микрофлоры раневых дефектов у больных с синдромом диабетической стопы / К.А. Корейба, М.Н. Кудыкин, А.Р. Минабутдинов // *Практическая медицина*. – 2015. – №. 2-2 (87). – С. 92-97.
29. Cytosolic carnitine acetyltransferase as a source of cytosolic acetyl-CoA: a possible mechanism for regulation of cardiac energy metabolism / T.R. Altamimi, P.D. Thomas, A.M. Darwesh [et al.] // *Biochemical Journal*. – 2018. – Vol. 475 (5). – P. 959-976.
30. Патогенетические аспекты применения L-аргинина при хронической цереброваскулярной патологии / М.А. Трещинская, Д.В. Ватликов, Т.М. Рябиченко [и др.] // *Семейная медицина*. – 2015. - №5. – С. 150-159.
31. Старикова Э.А. Роль метаболизма аргинина в регуляции врожденного и приобретенного иммунитета / Э.А. Старикова // *Медицинская иммунология*. – 2017. – Т. 19. – С. 61.
32. Мищенко Л.А. Роль инозина, L-аргинина и L-карнитина в кардиометаболической терапии / Мищенко Л.А. // *Здоровье Украины*. – 2018. – №. 4. – С. 40-41.
33. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in allergic rhinitis inflammation: ovalbumin-induced rat model / A. Tatar, M. Yayla, D. Kose [et al.] // *Rhinology*. – 2016. – Vol. 54 (3). – P. 266-272.
34. Hemodynamic premises of endothelial dysfunction in young patients with vertebrobasilar insufficiency / N.O. Nekrasova, T.V. Gorbach, I.A. Grygorova, O.L. Tovazhnyanska // *Comparative Clinical Pathology*. – 2018. – P. 1-4.
35. Endothelin inhibitors lower pulmonary vascular resistance and improve functional capacity in patients with Fontan circulation / G. Agnoletti, S. Gala, F. Ferroni [et al.] // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2017. – Vol. 153 (6). – P. 1468-1475.