

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

ΥΠΟΨΗΦΙΑ ΔΙΔΑΚΤΩΡ : ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ Γ. ΡΟΥΜΠΑΚΗ

Α ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ «ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ : Καθ. ΚΟΤΑΝΙΔΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ: 1. Καθ. ΚΟΤΑΝΙΔΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ

(ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ)

2. Καθ. ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ ΙΩΑΝΝΑ

3. Καθ. ΟΡΦΑΝΟΣ ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ

ΤΙΤΛΟΣ : ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΔΙΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗ -1 ΣΤΗ ΦΛΕΒΙΚΗ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΔΙΑΣΩΛΗΝΩΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ COVID-19

Στα πλαίσια της πανδημίας Covid-19 , η νόσος έχει συσχετισθεί με την παρουσία περισσότερων επιπλοκών σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και πιο συγκεκριμένα σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση ,στεφανιαία νόσο, παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος ,σακχαρώδη διαβήτη, ενώ η παχυσαρκία και το άρρεν φύλο ,αποτελούν επιπλέον επιβαρυντικούς παράγοντες. Αγγειακές επιπλοκές συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής ,της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης ,του ισχαιμικού αγγειακού επεισοδίου ,του εμφράγματος του μυοκαρδίου και της γενικευμένης θρόμβωσης , έχουν αναφερθεί σε σοβαρά νοσούντες από Covid-19 . Οι παραπάνω επιπλοκές σχετίζονται με την φλεγμονή των κυττάρων του ενδοθηλίου από τον SARS-CoV-2 , μετά τη σύνδεση του τελευταίου με το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγιαιοτενσίνης (ACE)-2, το οποίο δρα ως λειτουργικός υποδοχέας και εκφράζεται στα αρτηριακά και φλεβικά ενδοθηλιακά κύτταρα σε υψηλή αναλογία , προκαλώντας φλεγμονή του ενδοθηλίου και θρομβοεμβολικά –ισχαιμικά επεισόδια . Η ενδοθηλιακή αυτή δυσλειτουργία έχει συσχετιστεί με αύξηση των επιπέδων της ενδοθηλίνης -1. Η επαγόμενη από την ενδοθηλίνη αύξηση διαφόρων κυτοκινών, προκαλεί την ενεργοποίηση του καταρράκτη της φλεγμονής , η οποία έχει σαν αποτέλεσμα σημαντική αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων, η οποία τελικώς οδηγεί σε πολυοργανική ανεπάρκεια. Στον παραπάνω μηχανισμό στηρίζεται η δράση των ET-traps (Endothelin Receptor – traps) , πρωτεϊνών με παρόμοια στοιχεία σύνδεσης με τον υποδοχέα της ενδοθηλίνης , που έχουν ως σκοπό τον περιορισμό του φαινομένου. Συγγενικό τρόπο δράσης παρουσιάζουν και οι ανταγωνιστές του υποδοχέα της ενδοθηλίνης (Endothelin Receptor Antagonists - ERAs).

Η ενδοθηλίνη-1 αποτελεί ένα ισχυρό αγγειοσυσταλτικό πεπτίδιο που παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και αποδομείται κυρίως στο πνευμονικό αγγειακό σύστημα. Έχουν αναγνωριστεί τρεις υπότυποι ενδοθηλίνης, η ενδοθηλίνη-1, 2 και 3, με ποικίλες λειτουργίες ανάλογα με τον υποδοχέα στον οποίο προσδένονται. Η ενδοθηλίνη-1 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην φυσιολογία του αναπνευστικού, καρδιαγγειακού, ουροποιητικού, καθώς και του νευρικού συστήματος. Το μεγαλύτερο μέρος αυτής, απελευθερώνεται και δρα στα παρακείμενα κύτταρα, ως παρακρινής ορμόνη, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις, δύναται να ασκήσει και αυτοκρινή δραστηριότητα. Ασκεί τις επιδράσεις της μέσω της δέσμευσής της στους υποδοχείς ETA (Endothelin Receptor - A) και ETB (Endothelin Receptor - B) των λείων μυϊκών ινών, με τους τελευταίους να εκφράζονται κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Κατά κανόνα το μεγαλύτερο μέρος της συσταλτικής δράσεως, διαμεσολαβείται μέσω των υποδοχέων ETA που βρίσκονται στις λείες μυϊκές ίνες και συναντώνται σε μεγαλύτερο ποσοστό στους κεντρικότερους κλάδους της πνευμονικής κυκλοφορίας. Ο πνεύμονας συμβάλλει σημαντικά στον μεταβολισμό της ενδοθηλίνης. Η ανθρώπινη πνευμονική κυκλοφορία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο στη κάθαρση όσο και στην παραγωγή της ενδοθηλίνης-1. Επακολούθως, η αυξημένη παραγωγή ή η μειωμένη κάθαρση της εμπλέκεται σε μία πληθώρα παθήσεων, όπως η πνευμονική υπέρταση, η πνευμονική ίνωση, η στεφανιαία νόσος, το άσθμα, το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, το σύνδρομο απόρριψης μοσχεύματος, ο καρκίνος του πνεύμονα, η σηπτική καταπληξία, ο σακχαρώδης διαβήτης και οι κολλαγονικές νόσοι. Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (PAH), χαρακτηρίζεται από ιστική αναδιαμόρφωση (remodeling) των πνευμονικών αγγείων κι αύξηση του πνευμονικού αγγειακού τόνου με επακόλουθη εγκατάσταση δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας. Δεδομένων των λειτουργιών που περιεγράφηκαν προηγουμένως, είναι φανερό ότι η ενδοθηλίνη-1 μπορεί να θεωρηθεί ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες για την ανάπτυξη αυτής της πάθησης. Υψηλά επίπεδα σύνθεσης της ενδοθηλίνης-1 βρίσκονται σε διάφορες μορφές της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Η ενδοθηλίνη-1 απομακρύνεται από την πνευμονική κυκλοφορία μέσω υποδοχέων ETB που βρίσκονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενώ το ποσοστό κάθαρσης της υπολογίζεται μετρώντας το προϊόν επιφανειακής διαπερατότητας, έναν δείκτη της λειτουργικής επιφάνειας των αγγείων που είναι διαθέσιμος για τη κάθαρση αυτής. Σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική πρωτοπαθή, καθώς και πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετιζόμενη με νόσο συνδετικού ιστού, οι μετρήσεις κάθαρσης της ενδοθηλίνης κατέδειξαν μικρού βαθμού μείωση αυτής, με μεγαλύτερη ελάττωση του δείκτη λειτουργικής επιφάνειας των αγγείων. Συμπερασματικά, σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση, παρά τη μειωμένη λειτουργική επιφάνεια των αγγείων που διατίθεται για κάθαρση της ενδοθηλίνης-1, υψηλά επίπεδα κυκλοφορίας αυτής, μπορεί να σχετίζονται περισσότερο με την υπερβολική παραγωγή παρά με τη μειωμένη κάθαρση. Το γεγονός ότι η κάθαρση μέσω της μεσολάβησης του ETB διατηρείται σε πολλούς ασθενείς μπορεί να έχει σημασία για τη σχετική

αποτελεσματικότητα των εκλεκτικών έναντι των μη εκλεκτικών ανταγωνιστών της ενδοθηλίνης. Μελέτες ασθενών με οξεία πνευμονική βλάβη επισημαίνουν πρώιμες αυξήσεις στα επίπεδα κυκλοφορίας της ενδοθηλίνης-1 στο πλάσμα, οι οποίες σχετίζονται με τον παθολογικό πνευμονικό μεταβολισμό της ενδοθηλίνης-1.

Ποικίλοι βιοδείκτες επηρεάζουν την απελευθέρωση της ενδοθηλίνης. Πιο συγκεκριμένα, η αγγειοτενσίνη -2 και οι κυτοκίνες αυξάνουν την έκκρισή της, ενώ το μονοξειδίο του αζώτου, οι προστακυκλίνες και το κυκλικό GMP επιφέρουν το αντίθετο αποτέλεσμα. Ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης - 1 στοχεύουν στην αντιμετώπιση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Συγκεκριμένα, η μποσεντάνη, ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων της ενδοθηλίνης, είναι το πρώτο από του στόματος ειδικό φάρμακο που έλαβε έγκριση για την θεραπεία ασθενών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Η μποσεντάνη μειώνει σημαντικά τη συγκέντρωση των κυτοκινών (IL-2, IL-6, IL-8 και INF- γ), αποτρέποντας την δημιουργία ίνωσης και αγγειακής καταστροφής.

Σκοπός της αιτούμενης Διδακτορικής Διατριβής είναι η ποσοτικοποίηση των τιμών του πεπτιδίου της ενδοθηλίνης -1, στη φλεβική και αρτηριακή κυκλοφορία, και να διερευνήσει πιθανή συσχέτιση με την επιδείνωση της κλινικής εικόνας των διασωληνωμένων ασθενών με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας σε έδαφος COVID-19 λοίμωξης. Πιο συγκεκριμένα, πρόκειται να μελετηθούν τα επίπεδα της ενδοθηλίνης-1 σε διασωληνωμένους ασθενείς με επιβεβαιωμένο τεστ για SARS-CoV2 (RT-PCR test), με ταυτόχρονη λήψη αίματος από κεντρική φλεβική γραμμή (σφαγίτιδα ή υποκλειδίο φλέβα) και από περιφερικό καθετήρα αρτηριακής γραμμής (κερκιδική αρτηρία). Στη συνέχεια, θα μετρηθεί η αναλογία αρτηριακής /φλεβικής συγκέντρωσης της ενδοθηλίνης-1, η οποία αποτελεί αντανάκλαση του μεταβολισμού της στο πνευμονικό αγγειακό σύστημα.

Στόχος της παρούσας προοπτικής μελέτης είναι η συσχέτιση των επιπέδων της ενδοθηλίνης -1 στο πλάσμα με το μη φυσιολογικό μεταβολισμό της δράσης της σε ασθενείς με Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS), και πιο συγκεκριμένα σε διασωληνωμένους ασθενείς με νόσο COVID - 19, καθώς και κατά πόσο πιθανώς τα παθολογικά αυτά ευρήματα αντιστρέφονται σε ασθενείς που παρουσιάζουν κλινικοεργαστηριακή βελτίωση.

Οι προαναφερθείσες μετρήσεις θα διενεργηθούν στα χρονικά διαστήματα 1^η, 3^η και 7^η ημέρα νοσηλείας αρχής γενομένης από την είσοδο των ασθενών στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Λόγω αδυναμίας ενημέρωσης των ιδίων ασθενών, θα δίδεται, κατόπιν ενημέρωσης των συγγενών τους, σχετικό έντυπο συγκατάθεσης προς συναίνεση και υπογραφή.

Για την διενέργεια της μελέτης θα χρησιμοποιηθούν τα ιατρικά αρχεία (δημογραφικά χαρακτηριστικά, συνθήκες λειτουργίας επεμβατικού μηχανικού αερισμού, κλίμακες εκτίμησης βαρύτατος (APACHE II) και ανεπάρκειας οργάνων (SOFA), συνοδές παθήσεις, φαρμακευτική αγωγή), τα αποτελέσματα βιολογικού υλικού (τιμή αερίου

αρτηριακού αίματος , πύγμα αίματος για μέτρηση πεπτιδίου ενδοθηλίνης-1), καθώς και τα αποτελέσματα αιματολογικών και βιοχημικών εξετάσεων καθημερινής κλινικής πράξης των ασθενών της Πανεπιστημιακής Κλινικής Εντατικής Θεραπείας του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ευαγγελισμός» .Τέλος ,να σημειωθεί ότι θα καταγραφεί αναλυτικά η έκβαση κάθε ασθενή .

Η ανάγκη καταγραφής αυτών και ιδιαιτέρως των απότερων αποτελεσμάτων της υπό εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής , προκύπτει από την έλλειψη διεθνώς αντίστοιχων κλινικών και εργαστηριακών καταγραφών για την συσχέτιση των επιπέδων του πεπτιδίου της ενδοθηλίνης-1 και του μεταβολισμού της στη πνευμονική κυκλοφορία, με την πορεία των διασωληνωμένων ασθενών με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας σε έδαφος COVID-19 λοίμωξης.

ABSTRACT OF ELABORATED DOCTORAL THESIS

PhD CANDIDATE: ANASTASIA G. ROUMPAKI

1st DEPARTEMENT OF CRITICAL CARE MEDICINE AND PULMONARY SERVICES , SCHOOL OF MEDICINE , NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS , GENERAL HOSPITAL OF ATHENS «EVANGELISMOS».

SUPERVISOR: ANASTASIA KOTANIDOU

THREE- MEMBER COMMITTEE: 1. Prof. ANASTASIA KOTANIDOU (SUPERVISOR)

2. Prof. DIMOPOULOU IOANNA

3. Prof. STYIANOS ORFANOS

TITLE: QUANTITATIVE MEASUREMENT OF THE ENDOTHELIN PEPTID -1 IN VENOUS AND ARTERIAL BLOOD CIRCULATION IN INTUBATED PATIENTS INFECTED WITH COVID-19.

In the context of the Covid-19 pandemic, the disease has been linked to the presence of more complications in patients with pre-existing endothelial dysfunction and more specifically in patients with hypertension, coronary heart disease, respiratory diseases and diabetes mellitus. Obesity and male gender are additional aggravating factors. Vascular complications including pulmonary embolism, deep vein thrombosis, ischemic stroke, myocardial infarction, and generalized thrombosis have been reported in patients infected with Covid-19 in critical condition. The complications mentioned above are related to the inflammation of endothelial cells by SARS-CoV-2, after binding of the virus to the Angiotensin Converting Enzyme (ACE) -2 that acts as a functional receptor, which is expressed in arterial and venous endothelial cells in high proportion, causing thromboembolic-ischemic episodes due to inflammation of the endothelium. This endothelial dysfunction has been associated with increased endothelin-1 levels. Endothelin-induced increase in various cytokines causes the activation of the inflammatory cascade, which results in a significant increase in vascular permeability and leads to multiorgan failure. This mechanism is based on the action of ET-traps (Endothelin Receptor - traps), proteins with similar endothelin receptor binding elements, which aim to reduce the complications mentioned above. Endothelin Receptor Antagonists (ERAs) have a similar effect. Endothelin-1 is a potent vasoconstrictor peptide produced by endothelial cells and is primarily degraded in the pulmonary vascular system. Three endothelin subtypes have been identified, endothelin-1, 2 and 3, with varying functions depending on the receptor to which they bind. Endothelin-1 plays an important role in the physiology of the respiratory, cardiovascular, urinary and nervous systems. Most of endothelin -1 is released and acts on adjacent cells, as a paracrine hormone, while in some cases, it can also exhibit autocrine activity. It exerts its effects through binding to the ETA (Endothelin Receptor - A) and ETB (Endothelin Receptor - B) receptors of smooth muscle fibers; the latter is mostly expressed in Endothelial Cells. Most of the contractile action is mediated by the ETA receptors located in the smooth muscle fibers and is found to a greater extent in the central branches of the pulmonary circulation. The lungs contribute mostly to endothelin metabolism, while the

human pulmonary circulation plays an important role in the clearance and production of endothelin-1 as well. Subsequently, its increased production or decreased clearance is involved in a variety of diseases, such as pulmonary hypertension, pulmonary fibrosis, coronary heart disease, asthma, acute respiratory distress syndrome, graft rejection syndrome, lung cancer, shock, diabetes and collagen diseases. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is characterized by tissue remodeling of the pulmonary vessels and increase in pulmonary vascular tone with subsequent installation of right heart failure. It is obvious, that endothelin-1 can be considered as one of the most important factors in the development of this condition. High levels of endothelin-1 synthesis are found in various forms of pulmonary arterial hypertension. Endothelin-1 is removed from the pulmonary circulation via ETB receptors located in endothelial cells, and its clearance rate is calculated by measuring the surface permeability product, an indicator of the functional surface area of the vessels available for clearance. In patients with idiopathic PAH (IPAH) as well as PAH associated with connective tissue disease, endothelin clearance measurements showed a slight decrease, with greater reduction in vascular function index. In conclusion, in patients with IPAH, despite the reduced functional surface area of the vessels available for endothelin-1 clearance, high circulatory levels may be more associated with overproduction than with decreased clearance. Studies concerning patients with acute lung injury indicate early increases in circulating endothelin-1 plasma levels .

A variety of biomarkers affects the release of endothelin. More specifically, angiotensin-2 and cytokines increase its secretion, while nitric oxide, prostacyclins and cyclic GMP have the opposite effect. Endothelin-1 receptor antagonists aim to treat pulmonary arterial hypertension. In particular, bosentan, an endothelin receptor antagonist, is the first oral drug to be approved for the treatment of patients with pulmonary arterial hypertension. Bosentan significantly reduces the concentration of cytokines (IL-2, IL-6, IL-8 and INF- γ), preventing the formation of fibrosis and vascular destruction.

The purpose of the present Doctoral Thesis is to quantify the values of the endothelin-1 peptide in the venous and arterial circulation, and investigate potential associations with the deterioration of the clinical picture of intubated patients with respiratory distress syndrome in COVID-19 soil. More specifically, endothelin-1 levels will be studied in intubated mechanically-ventilated patients with a confirmed SARS-CoV2 test (RT-PCR test), with concomitant blood sampling (jugular or subclavian vein) and peripheral arterial catheter (radial artery). The arterial/venous ratio, which is a reflexion of the pulmonary vascular metabolism of ET-1 will then be investigated.

The aim of this prospective study is to correlate plasma levels of endothelin-1 with abnormal metabolism of endothelin-1 in patients with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), and more specifically in intubated mechanically-ventilated patients suffering from COVID - 19 disease, but also to examine the possible association of clinical and laboratory improvement of these patients, with a potential reversal of ET-1 pathological findings.

The above mentioned measurements will be performed at intervals of 1st, 3rd and 7th day of hospitalization starting from the patients' admission to the Intensive Care Unit (ICU). Due to the inability to inform the patients themselves, after informing their relatives, a relevant consent form will be given to be signed from next-to-kin.

human pulmonary circulation plays an important role in the clearance and production of endothelin-1 as well. Subsequently, its increased production or decreased clearance is involved in a variety of diseases, such as pulmonary hypertension, pulmonary fibrosis, coronary heart disease, asthma, acute respiratory distress syndrome, graft rejection syndrome, lung cancer, shock, diabetes and collagen diseases. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is characterized by tissue remodeling of the pulmonary vessels and increase in pulmonary vascular tone with subsequent installation of right heart failure. It is obvious, that endothelin-1 can be considered as one of the most important factors in the development of this condition. High levels of endothelin-1 synthesis are found in various forms of pulmonary arterial hypertension. Endothelin-1 is removed from the pulmonary circulation via ETB receptors located in endothelial cells, and its clearance rate is calculated by measuring the surface permeability product, an indicator of the functional surface area of the vessels available for clearance. In patients with idiopathic PAH (IPAH) as well as PAH associated with connective tissue disease, endothelin clearance measurements showed a slight decrease, with greater reduction in vascular function index. In conclusion, in patients with IPAH, despite the reduced functional surface area of the vessels available for endothelin-1 clearance, high circulatory levels may be more associated with overproduction than with decreased clearance. Studies concerning patients with acute lung injury indicate early increases in circulating endothelin-1 plasma levels .

A variety of biomarkers affects the release of endothelin. More specifically, angiotensin-2 and cytokines increase its secretion, while nitric oxide, prostacyclins and cyclic GMP have the opposite effect. Endothelin-1 receptor antagonists aim to treat pulmonary arterial hypertension. In particular, bosentan, an endothelin receptor antagonist, is the first oral drug to be approved for the treatment of patients with pulmonary arterial hypertension. Bosentan significantly reduces the concentration of cytokines (IL-2, IL-6, IL-8 and INF- γ), preventing the formation of fibrosis and vascular destruction.

The purpose of the present Doctoral Thesis is to quantify the values of the endothelin-1 peptide in the venous and arterial circulation, and investigate potential associations with the deterioration of the clinical picture of intubated patients with respiratory distress syndrome in COVID-19 soil. More specifically, endothelin-1 levels will be studied in intubated mechanically-ventilated patients with a confirmed SARS-CoV2 test (RT-PCR test), with concomitant blood sampling (jugular or subclavian vein) and peripheral arterial catheter (radial artery). The arterial/venous ratio, which is a reflexion of the pulmonary vascular metabolism of ET-1 will then be investigated.

The aim of this prospective study is to correlate plasma levels of endothelin-1 with abnormal metabolism of endothelin-1 in patients with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), and more specifically in intubated mechanically-ventilated patients suffering from COVID - 19 disease, but also to examine the possible association of clinical and laboratory improvement of these patients, with a potential reversal of ET-1 pathological findings.

The above mentioned measurements will be performed at intervals of 1st, 3rd and 7th day of hospitalization starting from the patients' admission to the Intensive Care Unit (ICU). Due to the inability to inform the patients themselves, after informing their relatives, a relevant consent form will be given to be signed from next-to-kin.

The medical records for the study (demographic characteristics, conditions of invasive mechanical ventilation, scales of assessment of severity (APACHE II) and insufficiency of organs (SOFA), concomitant diseases, medication), the results of biological material (blood gas value), blood clot for measurement of endothelin peptide-1), as well as the results of hematological and biochemical examinations of daily clinical practice of patients will be provided from the University Clinical Intensive Care Unit (ICU) of the General Hospital of Athens "Evangelismos". Patients' outcome will finally be recorded.

The need to record these and in particular the conclusions of the present Doctoral Thesis, arises from the lack of internationally concerning relevant clinical and laboratory records for the correlation of endothelin-1 peptide levels and its metabolism in the pulmonary circulation, with the acute respiratory distress syndrome in soil of COVID-19 infection. The completion time of the Doctoral Thesis is estimated at three to four years.