

КАТЕСТАТИН КАК НОВЫЙ МАРКЕР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Губарева Е. Ю., Крюков Н. Н., Губарева И. В.

Обзор ключевых исследований по изучению антигипертензивного, вазодилаторного, ангиогенного и анти-апоптотического действия катестатина — пептида, образующегося в результате взаимодействия эндогенных протеаз с С-концом хромогранина А.

Плазменные уровни катестатина обратно коррелируют с фенотипом артериальной гипертензии, особенно на ранних стадиях развития гипертонической болезни. Обсуждается патогенетическая роль катестатина в развитии гипертонической болезни и его возможное использование в качестве маркера стратификации сердечно-сосудистого риска.

Российский кардиологический журнал 2018, 4 (156): 111–116

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-111-116>

Ключевые слова: катестатин, гипертоническая болезнь, сердечно-сосудистый риск.

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.

Губарева Е.Ю.* — очный аспирант кафедры внутренних болезней, Крюков Н.Н. — д.м.н., профессор зав. кафедрой внутренних болезней, заслужен-

ный деятель науки РФ, Губарева И.В. — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

ekaterina.ju.gubareva@gmail.com

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ГБ — гипертоническая болезнь, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХгА — хромогранин А, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХС-ЛПВП — холестерин-липопротеины высокой плотности.

Рукопись получена 04.02.2018

Рецензия получена 04.03.2018

Принята к публикации 14.03.2018

CATESTATIN AS A NOVEL MARKER OF CARDIOVASCULAR RISK IN SYSTEMIC HYPERTENSION

Gubareva E. Yu., Kryukov N. N., Gubareva I. V.

Review of the key studies on antihypertensive, vasodilatory, angiogenic and antiapoptotic action of catestatin — a peptide resulting from endogenic protease interaction with chromogranin A. Plasma levels of catestatin correlate negatively with the hypertension phenotype. Pathogenetic role is discussed for catestatin in development of essential hypertension and its possible influence as a marker of cardiovascular risk stratification.

Russ J Cardiol 2018, 4 (156): 111–116

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-111-116>

Key words: catestatin, essential hypertension, cardiovascular risk.

Samara State Medical University of the Ministry of Health, Samara, Russia.

Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем в мире [1–3].

Повышение артериального давления (АД) не создает непосредственной угрозы жизни и здоровью больных, но выявлена прямая закономерность между АД и риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО): 7,6 млн ранних смертей, 54% инсультов и 47% острых коронарных событий неотъемлемо связаны с повышением АД [2].

Данные российского исследования ЭССЕ на примере изучения ситуации в 9 регионах свидетельствуют о высокой распространенности гипертонической болезни (ГБ), превышающей 40% [3], что соответствует первому месту в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости.

Основными патогенетическими механизмами, реализующими действие триггерных факторов и при-

водящими к формированию АГ, служат гиперфункция симпатической нервной системы и/или дисбаланс вегетативной нервной системы и активация и/или дисбаланс ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Доказана роль кардиальных эффектов и системы эндотелинов в патогенезе АГ.

Дисбаланс основных систем, регулирующих АД, приводит к функциональным и структурным патофизиологическим последствиям, проявляющимся ремоделированием сердечно-сосудистой системы и специфических органов-мишеней [4].

В 2003г было введено понятие общего сердечно-сосудистого риска (ССР) и отмечена его значимость в диагностике и лечении ГБ. Стратификация риска ССО основана на том факте, что лишь у небольшой части популяции лиц с ГБ имеется только повышение АД, у пациентов обнаруживаются и другие факторы ССР.

Благодаря данным Фремингемского исследования [5] и проекта SCORE — Systematic Coronary Risk

Evaluation [6], был рассчитан 10-летний риск фатальных ССО. Общий ССР определяют с учетом клинико-лабораторных маркеров, включающих факторы риска, поражение органов-мишеней и ассоциированные клинические состояния.

Величина таких факторов риска ГБ, как АД, холестерин, масса тела — непостоянна, а другие факторы риска: курение, употребление алкоголя, стресс и др., не поддаются точному подсчету, что представляет существенную трудность в оценке влияния факторов риска на организм. В связи с этим, постоянно ведется поиск новых биологических маркеров, рутинное определение которых способствовало бы улучшению стратификации риска развития ССО у больных ГБ.

В 1997г в хромаффинных клетках мозгового вещества надпочечников был идентифицирован пептид, обладающий ингибиторным по отношению к катехоламинам действием, в честь которого был назван катестатином [7, 8]. Позднее он был обнаружен в секреторных гранулах диффузной нейроэндокринной системы, клетках нервной и слуховой систем, полиморфноядерных нейтрофилах, эпидермальных кератиноцитах и кардиомиоцитах [7-10].

Катестатин состоит из 21 аминокислотного остатка, образуется в результате взаимодействия эндогенных протеаз с С-концом хромогранина А (ХгА) и выбрасывается везикулами хромаффинных клеток совместно с ХгА, ангиотензинтрифосфатом (АТФ), катехоламинами и нейропептидом Y в результате экзоцитоза, стимулированного эфферентными влияниями [7, 8, 11]. Он рассматривается клиническими исследованиями [7, 12, 13] в качестве буфера, действие которого направлено против повреждения органов сердечно-сосудистой системы до начала заболевания.

Взаимодействуя с разными подтипами н-холинорецепторов, катестатин играет роль аутокринного регулятора экзоцитотического выброса катехоламинов, блокируя за счет обратной отрицательной связи оба клеточных ответа: передачу сигнала (опосредованный н-холинорецепторами вход Na^+ и Ca^{2+} из внеклеточного пространства в клетку) и секрецию. Он ингибирует внутренний ток реверсивно, неконкурентноспособно, дозо- и вольтажзависимо, предполагая целью открытое состояние канала и образуя комплекс “рецептор-лиганд” [8, 14, 15].

За счет центральных никотин-холинергических синапсов в ядре одиночного пути, в котором заканчиваются афферентные пути барорецепторов сердечно-сосудистой системы, катестатин участвует в механизмах среднесрочной регуляции АД [8, 16, 17]. Возбуждая ГАМК-эргические и глутаматэргические нейроны каудальной и ростральной частей вентrolateralной области продолговатого мозга, пирамидные нейроны центральной амигдалы он может как

увеличивать, так и уменьшать барорецепторную чувствительность [17, 18].

В тучных клетках пептидэргическим сигнальным путем катестатин стимулирует выброс гистамина, который снижает общее периферическое сопротивление сосудов, вызывая их дилатацию, и за счет H1-гистаминовых рецепторов обладает преходящим положительным инотропным действием. Индуцированный катестатином гистаминовый выброс может быть блокирован коклюшным токсином [8, 15, 16].

За счет NO-сигнальных путей миокарда и эндотелия [8, 14, 16, 19] катестатин обладает отрицательным лизитропным и инотропным действием. Ингибируя фосфоламбан и дозозависимо снижая ударный объем и систолический индекс, он снижает силу сердечных сокращений [14], опосредованно взаимодействуя с β_2 , β_3 -адренорецепторами [8, 16]. Катестатин блокирует положительный инотропизм, вызванный прямой β -адренергической стимуляцией изопреналином. Отрицательный инотропный эффект катестатина может быть отменен агонистами β_2 , β_3 -адренорецепторов, ингибиторами эндотелина, фосфоинозитид-3-киназы, NO-синтазы и цГМФ [19].

У грызунов катестатин подавляет макрофагальный воспалительный ответ, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и выработку коллагена и защищает сердце от повреждения в результате ишемии/реперфузии [8, 20-24]. У человека катестатин стимулирует миграцию моноцитов и тучных клеток [8, 20] и пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов [8, 20, 25, 26].

Таким образом, катестатин обладает антигипертензивным, вазодилататорным, ангиогенным и антиапоптотическим действием [8, 14-19, 21-26]. Учитывая физиологическое действие катестатина в механизмах, реализующих действие триггерных факторов и приводящих к формированию АГ, было предположено, что он участвует в патогенезе АГ, что позволяет рассматривать его в качестве патогенетического фактора ГБ и потенциального маркера риска ССО.

Классическим аргументом в пользу участия катестатина в патогенезе ГБ являются работы Mahapatra NR, et al. (2005) и Liu R, et al. (2013) [22, 27].

У мышей с дефицитом экспрессии ХгА (нокаутных) Mahapatra NR, et al. (2005) был обнаружен ряд фенотипических изменений, соответствующих ГБ. Было снижено число и размеры хромаффинных гранул, повышено АД и потеряна его суточная вариабельность, увеличена полость и масса левого желудочка, снижены концентрации катехоламинов, нейропептида Y и АТФ надпочечников, повышены плазменные концентрации катехоламинов и нейропептида Y и соотношение катехоламинов к АТФ в хромаффинных гранулах. Только введение экзогенного катестатина могло вернуть животным нормальное АД [27].

Liu R, et al. (2013) предположили, что катестатин является фактором защиты повреждения органов-мишеней при ГБ, влияя на их пролиферативные изменения, в особенности, на интерстициальное отложение коллагена. В опытах на спонтанно гипертензивных крысах экзогенное введение катестатина снижало АД, индекс массы миокарда и индекс массы миокарда левого желудочка, объемные доли коллагена на 30% в сердце, 25% в сосудах и 10% в почках, значимое снижение толщины комплекса интимамедиа и экспрессии пролиферативных генов, включая циклин А, ki67, ядерный антиген клеточной пролиферации, в брюшной аорте [22].

Катестатин плазмы может представлять собой промежуточный фенотип в анализе генетического риска ССЗ. Результаты исследований показывают наследование плазменного катестатина и наличие генетического вклада в общую межындивидуальную вариабельность экспрессии, секреции и ферментативного формирования этого пептида [8, 12, 13, 28-32]. Из-за огромной разницы генетической структуры разных этнических групп во всем мире иррационально обобщать эффект аллеля в популяции, однако совершенно очевидна взаимосвязь Gly364Ser аллеля катестатина, одного из встречающихся в естественных условиях вариантов одиночного нуклеотидного полиморфизма, с риском развития АГ и патогенезом ГБ [8, 12, 13, 28, 30, 32].

В южно-американской популяции он является фактором защиты: повышает барорецепторную чувствительность, увеличивает сердечный парасимпатический индекс и снижает симпатический сердечный индекс в сравнении с основным аллелем [28].

В индийской и японской популяциях аллель Gly364Ser, наоборот, является фактором риска. В обеих популяциях у носителей Gly364Ser аллеля отмечено повышение систолического АД в сравнении с основным аллелем [12, 13, 32].

В индийской популяции риск развития ГБ объясняется снижением эндотелиальной продукции оксида азота у носителей аллеля за счет нарушения взаимодействия с β_2 -адренорецепторами в сравнении с основным аллелем [12], другое исследование продемонстрировало снижение плазменных концентраций эпинефрина и норэпинефрина и десенсибилизацию блокирования н-холинорецепторов в сравнении с основным аллелем [32].

В японской популяции Gly364Ser аллель взаимосвязана с пульсовым давлением и увеличением индекса артериальной жесткости сосудистой стенки, что предполагает инициацию и/или прогрессирование атерогенеза и АГ [13].

Исследованиями продемонстрирована взаимосвязь катестатина с факторами риска ГБ: полом, возрастом, индексом массы тела, показателями липидного профиля (холестерин-липопротеины высокой

плотности (ХС-ЛПВП), триглицериды) и атеросклерозом, глюкозой и лептином [8, 20, 31, 33-35].

В исследовании O'Connor DT, et al. (2002) катестатин обратно коррелировал с индексом массы тела (ИМТ) ($p < 0,001$) и лептином плазмы ($p = 0,003$), которые были взаимосвязаны между собой ($p < 0,001$) [31]. Bandyopadhyay GK, et al. (2012) предполагают, что за счет α -адренорецепторной блокады и увеличения передачи сигналов лептиновыми рецепторами катестатин способствует липолизу и окислению жирных кислот: у мышей с дефицитом экспрессии лептина катестатин повышал лептин-индуцированную передачу импульсов в жировой ткани [34].

Sahu BS, et al. (2012) отметили значимую взаимосвязь аллеля катестатина Gly364Ser с повышением плазменных триглицеридов и глюкозы [35]. В исследовании Durakoğlu ME, et al. (2015) обнаружена обратная взаимосвязь катестатина с триглицеридами ($r = -0,317$, $p = 0,002$) и массой левого желудочка ($r = -0,230$, $p = 0,034$) [33].

Повышенные концентрации катестатина и ХС-ЛПВП были значимо взаимосвязаны ($1,91 \pm 0,37$, $2,26 \pm 0,79$ и $3,1 \pm 1,23$ нг/мл у пациентов с ХС-ЛПВП < 40 , $40-60$ и > 60 мг/дл, соответственно). Множественная линейная регрессия выявила корреляции катестатина с возрастом (бета: $0,201$, $p = 0,041$) и ХС-ЛПВП (бета: $0,390$, $p < 0,001$). Мужской пол (бета: $0,330$, $p = 0,001$) и плазменный катестатин (бета: $0,299$, $p = 0,002$) были значимо взаимосвязаны с ХС-ЛПВП. Таким образом, сосуществование низких концентраций катестатина и ХС-ЛПВП может обеспечивать вероятный механизм прогностического значения ХС-ЛПВП с повышенным риском АГ и ССО [33].

В 2018г опубликованы первые данные, свидетельствующие о роли катестатина в развитии атеросклероза, индуцированного макрофагами. Kojima M, et al. (2018) было продемонстрировано подавление катестатином воспалительного ответа эндотелиальных и макрофагальных клеток и образования пенных клеток. Катестатин уменьшает миграцию, пролиферацию и образование коллагена и увеличивает продукцию фибронектина и эластина в гладкомышечных клетках сосудистой стенки [20].

O'Connor DT, et al. (2002) выявили снижение плазменных концентраций катестатина не только у пациентов с повышенным АД, но у их здоровых детей. В сравнении с группой контроля плазменный катестатин был ниже как у пациентов с ГБ, так и у здоровых лиц с нормальным АД при наличии ГБ у их родителей ($p = 0,024$). У здоровых лиц со сходными цифрами АД наблюдалась зависимость концентраций катестатина и семейного по ГБ анамнеза: у лиц с отягощенным анамнезом катестатин был ниже, чем у лиц без особенностей анамнеза. Дополнительно к уменьшению концентрации катестатина лица с семейным по ГБ анамнезом имеют больший выброс

эпинефрина ($p=0,037$) и усиление прессорных реакций на холодовой стресс ($r=-0,184$, $r(2)=0,034$, $n=211$, $p=0,007$) [31].

Meng L, et al. (2011) измеряя плазменные уровни катестатина и норэпинефрина у пациентов с ГБ и группы контроля, получили другой результат: в сравнении с группой контроля у пациентов с ГБ плазменные уровни катестатина и норэпинефрина были значимо выше ($p<0,01$). У пациентов с ГБ отношение катестатина к норэпинефрину значимо ниже в сравнении с группой контроля, как и у пациентов с ГБ, имевших гипертрофию левого желудочка, в сравнении с пациентами без таковой ($p<0,01$) [36].

Durakoğlu ME, et al. (2015) отметили повышение концентрации катестатина у пациентов с ГБ, ранее не получавших медикаментозную терапию, в сравнении с группой контроля ($p=0,004$). Но с учетом поправки на возраст, пол, вес и рост взаимосвязь потеряла значимость. Внутри группы пациентов с ГБ у женщин отмечалось значимое повышение концентрации катестатина [33].

Очевидное несоответствие между исследованиями [31, 33, 36] можно объяснить изучением разных стадий ГБ (очень ранней и поздней). На стадии пре-ГБ или очень ранней стадии ГБ низкие концентрации катестатина и потеря его физиологического действия могут способствовать повышению АД и развитию АГ в будущем. На поздней стадии ГБ концентрации катестатина могут повышаться компенсаторно в ответ на избыточный выброс катехоламинов. Низкое отношение катестатина к норэпинефрину в исследовании Meng L, et al. [36] может указывать на недостаточное повышение концентрации катестатина в ответ на повышение катехоламинов, приводящее к развитию АГ.

Следует отметить факт U-образной взаимосвязи АД с предшественником катестатина, ХгА [37]. Возможно, как недостаток, так и избыток катестатина сопровождается повышением выброса катехоламинов и является фактором риска развития АГ в будущем [37, 38].

Для разрешения противоречия в том, как изменяются концентрации катестатина у больных ГБ, необходимо проведение исследований в разных популяциях с использованием универсальной методики. Однако совершенно очевидно, что изменение концентраций катестатина может обладать прогностическим значением в раннем развитии АГ и поражении органов-мишеней [8, 31, 33-38].

Исследование Meng L, et al. (2011) [36] указывает на прогностическое значение катестатина в поражении органов-мишеней: у пациентов с ГБ и ГЛЖ отмечалось снижение отношение катестатина к норэпинефрину. По данным Salem RM, et al. (2008), пациенты с ГБ и терминальной стадией ХПН имеют снижение концентраций катестатина в сравнении с группой контроля [8, 39].

Катестатин может быть использован в качестве прогностического маркера у пациентов с ССЗ, получающих гемодиализную терапию. Sun H, et al. (2017) путем многофакторного логистического регрессионного анализа получили взаимосвязь повышения концентраций катестатина $\geq 1,9$ нг/мл с риском повышенной смертности (отношение шансов (ОШ) = 6,13, 95% ДИ 2,54-18,45) и значимые линейные корреляции катестатина с отношением гипергидратации к массе тела и суточным диурезом ($r=0,502$, $p<0,001$ и $r=-0,338$, $p<0,001$) [40].

Рядом исследований продемонстрирована взаимосвязь плазменных концентраций катестатина с ССО ГБ [41-48].

Xu W, et al. (2016) продемонстрировали взаимосвязь плазменных концентраций катестатина с развитием коллатерального коронарного кровообращения. В исследование включались пациенты с хронической тотальной окклюзией коронарных артерий ($n=38$) и пациенты без патологии коронарных артерий, составившие группу контроля ($n=38$). Коллатеральный коронарный кровоток у пациентов первой группы оценивался по системе градирования Cohen и Rentrop: выделены две подгруппы с хорошим (2-3 балла) и плохим (0-1 баллов) коллатеральным коронарным кровотоком.

Плазменные концентрации катестатина у пациентов с коллатеральным коронарным кровотоком были выше в сравнении с группой контроля ($1,97\pm 1,01$ vs $1,36\pm 0,97$ нг/мл, $p=0,009$). Пациенты с хорошим коллатеральным коронарным кровотоком имели значимо более высокие концентрации катестатина и васкулоэндотелиального фактора роста в сравнении с подгруппой с плохим коллатеральным коронарным кровотоком ($2,36\pm 0,73$ vs $1,61\pm 1,12$ нг/мл, $p=0,018$; $425,23\pm 140,10$ vs $238,48\pm 101,00$ пг/мл, $p<0,001$, соответственно). У пациентов с коронарным коллатеральным кровотоком получены положительные корреляции плазменного катестатина с системой градирования Cohen и Rentrop ($r=0,40$, $p=0,013$) [41].

Измеряя плазменные концентрации катестатина у пациентов с ОКС, группа Xu W, et al. (2017) выявила их взаимосвязи с исходами в отдаленном периоде. Исследование включало 170 пациентов с подозрением на ОКС. Всем пациентам выполнена экстренная коронарная ангиография, по результатам которой пациенты были распределены в три группы: с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST ($n=46$), с нестабильной стенокардией ($n=89$) и без ишемической болезни сердца ($n=35$), составивших группу контроля. В течение двух последующих лет пациенты наблюдались для оценки основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая смерть от ССО, повторный ИМ, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности или реваскуляризации.

У пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST ($0,80 \pm 0,62$ нг/мл) и нестабильной стенокардией ($0,99 \pm 0,63$ нг/мл) в сравнении с группой контроля отмечалось снижение концентраций катестатина ($1,38 \pm 0,98$ нг/мл, $p=0,001$). Путем многофакторной линейной регрессии выявлены взаимосвязи катестатина с ИМТ, наличием АГ и типом ишемической болезни сердца, однако значимых взаимосвязей с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями не выявлено [42].

Wang X, et al. (2011) выявили, что в сравнении с группой контроля ($21,4 \pm 6,4$ нг/мл, $n=25$) пациенты с ИМ имеют более низкие концентрации катестатина при поступлении ($16,5 \pm 5,4$ нг/мл, $p<0,01$). В сравнении с группой контроля в течение недели концентрации катестатина оставались ниже ($13,8 \pm 5,3$ нг/мл, $p<0,01$), однако на третий день госпитализации отмечалось их повышение ($30,7 \pm 12,2$ нг/мл, $p<0,01$). Выявлена обратная корреляция между плазменными уровнями катестатина и норэпинефрина в течение 36 ч от момента начала симптомов ИМ ($r=-0,302$, $p<0,01$) [43].

У пациентов с ИМ при поступлении ($p<0,05$), на третий ($p<0,005$) и седьмой день госпитализации ($p<0,005$), в сравнении с группой контроля, Meng L, et al. (2013) было отмечено значимое повышение плазменных концентраций катестатина, которое может указывать на ремоделирование левого желудочка в течение трех месяцев после перенесенного ИМ.

В острой стадии концентрации катестатина коррелировали с передним ИМ и фракцией выброса левого желудочка. В сравнении с пациентами без ремоделирования пациенты с ремоделированием левого желудочка имели значимо более высокие концентрации мозгового натрийуретического пептида на седьмой день госпитализации ($p=0,033$) и значимо более высокие концентрации катестатина при поступлении, на третий и седьмой день госпитализации ($p=0,001$, $p=0,006$, $p=0,021$, соответственно) [44].

Pei Z, et al. (2014) оценили прогностическое значение катестатина в развитии сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМ ($n=125$): повышение концентраций катестатина обладало прогностическим действием в отношении развития аритмии у пациентов с ИМ ($p<0,05$) [45].

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ($n=228$), в сравнении с группой контроля ($n=178$), Liu L, et al. (2013) выявили постепенное повышение концентрации катестатина в соответствии с Нью-Йоркской классификацией

(NYHA) функционального состояния больных с ХСН. Однако статистически значимых отличий в сравнении с группой контроля у пациентов с I и II функциональным классом NYHA не получено, плазменные концентрации катестатина не отличались у пациентов с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Мультивариантный анализ показал, что классы сердечной недостаточности NYHA, этиология ХСН (ишемическая/неишемическая) и расчетная скорость клубочковой фильтрации независимо предсказывали концентрацию катестатина ($p<0,05$) [46].

Группа Zhu D, et al. (2011) получила результат противоположный Liu, et al., предположив, что катестатин может использоваться в качестве маркера В стадии АСС/АНА классификации ХСН. У пациентов с ХСН отмечалось постепенное снижение концентрации катестатина на стадиях А, В и С. Обнаружена значимая разница в концентрациях катестатина на стадиях А и В. Предельное значение катестатина для определения В стадии ХСН составило $19,73$ нг/мл (90% чувствительность, 50,9% специфичность) [47].

Peng F et al. (2016) оценили прогностическое значение катестатина у пациентов с ХСН ($n=202$) с последующим наблюдением в течение 52,5 мес. У умерших в течение этого периода пациентов от всех причин смертности, включая ССЗ, плазменные концентрации катестатина были выше в сравнении с выжившими пациентами с ХСН. Согласно регрессионному анализу Кокса высокие плазменные концентрации катестатина предсказывали повышенный риск смерти от всех причин (ОШ = $1,84$, 95% ДИ: $1,02-3,32$, $p=0,042$) и ССЗ (ОШ = $2,4$, 95% ДИ: $1,26-4,62$, $p=0,008$). Одновременное повышение концентраций мозгового натрийуретического пептида (ОШ = $5,18$, 95% ДИ: $1,94-13,87$, $p=0,001$) и катестатина (ОШ = $9,19$, 95% ДИ: $2,75-30,78$, $p<0,001$) предсказывало высокий риск смерти от всех причин, включая ССЗ [48].

Основываясь на данных обзора клинических и лабораторных исследований, можно сделать вывод, что катестатин взаимосвязан с ССЗ и возможно его использование в качестве предиктора или маркера ранней диагностики ГБ и ССО. Снижение плазменных концентраций катестатина может быть фактором риска развития ССО у больных ГБ. Некоторые исследования показывают, что катестатин может быть использован для прогнозирования осложнений ИМ и ХСН. Таким образом, оправдано дальнейшее проведение исследований для уточнения прогностического значения катестатина у больных ГБ.

Литература

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013 Jul; 31 (7): 1281-357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
2. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens. 2009 Nov; 27 (11): 2121-58. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328333146d.

3. Boitsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among persons 25-64 years of age: prevalence, awareness, treatment and control. According to the ESSAY study. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 13 (4): 4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014. 13 (4): 4-14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
4. Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Moiseev VS. Arterial hypertension. The keys for diagnostics and treatment. M.; GEOTAR-Media, 2009. p. 38. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертония. Ключи к диагностике и лечению. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. р. 38.
5. Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, et al. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999; 81 (1): 40-6.
6. Conroy RM, Fitzgerald AP, Graham IM, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal* 2003; 24 (11): 987-1003.
7. Troger J, Theurl M, Kirchmair R, et al. Granin-derived peptides. *Prog Neurobiol.* 2017 Jul; 154: 37-61. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2017.04.003.
8. Zhao Y, Zhu D. Potential applications of catestatin in cardiovascular diseases. *Biomark Med.* 2016 Aug; 10 (8): 877-88. DOI: 10.2217/bmm-2016-0086.
9. Gaede AH, Pilowsky PM. Catestatin in rat RVLM is sympathoexcitatory, increases barosensitivity, and attenuates chemosensitivity and the somatosympathetic reflex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010 Dec; 299 (6): R1538-45. DOI: 10.1152/ajpregu.00335.2010.
10. Biswas N, Curello E, O'Connor DT, et al. Chromogranin/secretogranin proteins in murine heart: myocardial production of chromogranin A fragment catestatin (Chga (364-384)). *Cell Tissue Res* 2010; 342 (3): 353-61. DOI: 10.1007/s00441-010-1059-4.
11. D'amico MA, Ghinassi B, Izzicupo P, et al. Biological function and clinical relevance of chromogranin A and derived peptides. *Endocr Connect.* 2014 Apr 29; 3 (2): R45-54. DOI: 10.1530/EC-14-0027.
12. Kiranmayi M, Chirasani VR, Allu PK, et al. Catestatin Gly364Ser Variant Alters Systemic Blood Pressure and the Risk for Hypertension in Human Populations via Endothelial Nitric Oxide Pathway. *Hypertension* 2016 Aug; 68 (2): 334-47. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06568.
13. Choi Y, Miura M, Nakata Y, et al. A common genetic variant of the chromogranin A-derived peptide catestatin is associated with atherosclerosis and hypertension in a Japanese population. *Endocr J.* 2015; 62 (9): 797-804. DOI: 10.1507/endocrj.EJ14-0471.
14. Mazza R, Gattuso A, Mannarino C, et al. Catestatin (chromogranin A344-364) is a novel cardiosuppressive agent: inhibition of isoproterenol and endothelin signaling in the frog heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008 Jul; 295 (1): H113-22. DOI: 10.1152/ajpheart.00172.2008.
15. Angelone T, Quintieri AM, Brar BK, et al. The antihypertensive chromogranin A peptide catestatin acts as a novel endocrine/paracrine modulator of cardiac inotropism and lusitropism. *Endocrinology* 2008 Oct; 149 (10): 4780-93. DOI: 10.1210/en.2008-0318.
16. Angelone T, Quintieri AM, Pasqua T, et al. The NO stimulator, Catestatin, improves the Frank-Starling response in normotensive and hypertensive rat hearts. *Nitric Oxide* 2015 Aug 1; 50: 10-9. DOI: 10.1016/j.niox.2015.07.004.
17. Avolio E, Mahata SK, Mantuano E, et al. Antihypertensive and neuroprotective effects of catestatin in spontaneously hypertensive rats: interaction with GABAergic transmission in amygdala and brainstem. *Neuroscience* 2014 Jun 13; 270: 48-57. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.04.001.
18. Mahata S, Kiranmayi M, Mahapatra NR. Catestatin: a master regulator of cardiovascular functions. *Curr Med Chem.* 2017 Apr 24. DOI: 10.2174/0929867324666170425100416.
19. Bassino E, Fornero S, Gallo MP, et al. A novel catestatin induced antiadrenergic mechanism triggered by the endothelial PI3K-eNOS pathway in the myocardium. *Cardiovasc Res.* 2011 Sep 1; 91 (4): 617-24. DOI: 10.1093/cvr/cvr129.
20. Kojima M, Ozawa N, Mori Y, et al. Catestatin Prevents Macrophage-Driven Atherosclerosis but Not Arterial Injury-Induced Neointimal Hyperplasia. *Thromb Haemost.* 2018 Jan; 118 (1): 182-94. DOI: 10.1160/TH17-05-0349.
21. Rabbi MF, Eissa N, Munyaka PM, et al. Reactivation of intestinal inflammation is suppressed by catestatin in a murine model of colitis via M1 macrophages and not the gut microbiota. *Front Immunol* 2017; 8: 985. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00985.
22. Liu R, Sun NL, Yang SN, et al. Catestatin could ameliorate proliferating changes of target organs in spontaneously hypertensive rats. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126 (11): 2157-62. DOI: 10.1097/01.jhj.0000420143.10024.6a.
23. Brar BK, Helgeland E, Mahata SK, et al. Human catestatin peptides differentially regulate infarct size in the ischemic-reperfused rat heart. *Regul Pept.* 2010 Nov 30; 165 (1): 63-70. DOI: 10.1016/j.regpep.2010.07.153.
24. Penna C, Alloatt G, Gallo MP, et al. Catestatin improves postischemic left ventricular function and decreases ischemia/reperfusion injury in heart. *Cell Mol Neurobiol.* 2010 Nov; 30 (8): 1171-9. DOI: 10.1007/s10571-010-9598-5.
25. Theurl M, Schgoer W, Albrecht K, et al. The neuropeptide catestatin acts as a novel angiogenic cytokine via a basic fibroblast growth factor-dependent mechanism. *Circ Res.* 2010 Nov 26; 107 (11): 1326-35. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.219493.
26. Guo X, Zhou C, Sun N. The neuropeptide catestatin promotes vascular smooth muscle cell proliferation through the Ca2p calcineurin-NFAT signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 407 (04): 807-12.
27. Mahapatra NR, O'Connor DT, Vaingankar SM, et al. Hypertension from targeted ablation of chromogranin A can be rescued by the human ortholog. *J Clin Invest* 2005; 115: 1942-52. DOI: 10.1172/JCI24354.
28. Rao F, Wen G, Gayen JR, et al. Catecholamine release-inhibitory peptide catestatin (chromogranin A(352-372)): naturally occurring amino acid variant Gly364Ser causes profound changes in human autonomic activity and alters risk for hypertension. *Circulation* 2007 May 1; 115 (17): 2271-81. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628859.
29. O'Connor DT, Zhu G, Rao F, et al. Heritability and Genome-Wide Linkage in US and Australian Twins Identify Novel Genomic Regions Controlling Chromogranin A: Implications for Secretion and Blood Pressure. *Circulation* 2008 Jul 15; 118 (3): 247-57. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709105.
30. Saiful A, Mir, Kuixing Zhang, Milos Milic, et al. Analysis and validation of traits associated with a single nucleotide polymorphism Gly364Ser in catestatin using humanized chromogranin A mouse models. *J Hypertens.* 2016 Jan; 34 (1): 68-78. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000760.
31. O'Connor DT, Kailasam MT, Kennedy BP, et al. Early decline in the catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in humans at genetic risk of hypertension. *J Hypertens.* 2002 Jul; 20 (7): 1335-45.
32. Sahu BS, Mohan J, Sahu G, et al. Molecular interactions of the physiological anti-hypertensive peptide catestatin with the neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *J Cell Sci.* 2012 May 1; 125 (Pt 9): 2323-37. DOI: 10.1242/jcs.103176.
33. Durakoglugil ME, Ayaz T, Kocaman SA, et al. The relationship of plasma catestatin concentrations with metabolic and vascular parameters in untreated hypertensive patients: Influence on high-density lipoprotein cholesterol. *Anatol. J. Cardiol.* 2015; 15 (7): 577-85. DOI: 10.5152/akd.2014.5536.
34. Bandyopadhyay GK, Vu UC, Gentile S, et al. Catestatin (Chromogranin A352-372) and Novel Effects on Mobilization of Fat from Adipose Tissue through Regulation of Adrenergic and Leptin Signaling. *J Biol Chem.* 2012 Jun 29; 287 (27): 23141-51. DOI: 10.1074/jbc.M111.335877.
35. Sahu BS, Obbineni JM, Sahu G, et al. Functional genetic variants of the catecholamine-release-inhibitory peptide catestatin in an Indian population: allele-specific effects on metabolic traits. *Biol Chem.* 2012 Dec 21; 287 (52): 43840-52. DOI: 10.1074/jbc.M112.407916.
36. Meng L, Ye XJ, Ding WH, et al. Plasma catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2011 Sep; 12 (9): 643-47. DOI: 10.2459/JCM.0b013e328346c142.
37. Vaingankar SM, Li Y, Biswas N, et al. Effects of chromogranin A deficiency and excess in vivo: biphasic blood pressure and catecholamine responses. *J Hypertens.* 2010 Apr; 28 (4): 817-25. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328336ed3e.
38. Schillaci G, De Vuono S, Pucci G. An endogenous brake on the sympathetic nervous system: the emerging role of catestatin in hypertension. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2011 Sep; 12 (9): 609-12. DOI: 10.2459/JCM.0b013e328348d925.
39. Salem RM, Cadman PE, Chen Y, et al. Chromogranin A polymorphisms are associated with hypertensive renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Mar; 19 (3): 600-14. DOI: 10.1681/ASN.2007070754.
40. Sun H, Xian W, Geng L, et al. Increased plasma level of catestatin might be associated with poor prognosis in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2017 Jun; 49 (6): 1063-9. DOI: 10.1007/s11255-017-1528-8.
41. Xu W, Yu H, Li W, et al. Plasma Catestatin: A Useful Biomarker for Coronary Collateral Development with Chronic Myocardial Ischemia. *PLoS One.* 2016 Jun 15; 11 (6): e0149062. DOI: 10.1371/journal.pone.0149062.
42. Xu W, Yu H, Wu H, et al. Plasma Catestatin in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Cardiology* 2017; 136 (3): 164-9. DOI: 10.1159/000448987.
43. Wang X, Xu S, Liang Y, et al. Dramatic changes in catestatin are associated with hemodynamics in acute myocardial infarction. *Biomarkers* 2011 Jun; 16 (4): 372-7. DOI: 10.3109/1354750X.2011.578260.
44. Meng L, Wang J, Ding WH, et al. Plasma catestatin level in patients with acute myocardial infarction and its correlation with ventricular remodeling. *Postgrad. Med. J.* 2013; 89 (1050): 193-6. DOI: 10.1136/postgradmedj-2012-131060.
45. Pei Z, Ma D, Ji L, et al. Usefulness of catestatin to predict malignant arrhythmia in patients with acute myocardial infarction. *Peptides.* 2014 May; 55: 131-5. DOI: 10.1016/j.peptides.2014.02.016.
46. Liu L, Ding W, Li R, et al. Plasma levels and diagnostic value of catestatin in patients with heart failure. *Peptides* 2013 Aug; 46: 20-5. DOI: 10.1016/j.peptides.2013.05.003.
47. Zhu D, Wang F, Yu H, et al. Catestatin is useful in detecting patients with stage B heart failure. *Biomarkers* 2011; 16 (8): 691-7. DOI: 10.3109/1354750X.2011.629058.
48. Peng F, Chu S, Ding W, et al. The predictive value of plasma catestatin for all-cause and cardiac deaths in chronic heart failure patients. *Peptides* 2016 Dec; 86: 112-7. DOI: 10.1016/j.peptides.2016.10.007.