

УДК 616.12-008.331.1+616.379-008.64]-056.257-008.9-078

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.4.2023.1293>Дунаєва І.П. , Біловол О.М. 

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Значення катестатину в діагностиці серцево-судинних і метаболічних розладів у коморбідних пацієнтів з артеріальною гіпертензією

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(4):319-324. doi: 10.22141/2224-0721.19.4.2023.1293

Резюме. Актуальність. Артеріальна гіпертензія (АГ) є найбільшою пандемією в історії людства, яка визначає структуру серцево-судинної захворюваності й смертності. Очевидним є взаємозв'язок АГ з різними захворюваннями, які багато в чому визначають її прогресування і збільшують ризик розвитку кардіо-васкулярних ускладнень. Важливу роль у прогресуванні цих ускладнень відіграють саме нейропептиди. На особливий науковий і практичний інтерес заслуговує катестатин (CST), який проявляє широкий спектр біологічних ефектів в організмі. **Мета дослідження:** визначення ролі CST у ранній діагностиці серцево-судинних і метаболічних ускладнень у коморбідних пацієнтів з артеріальною гіпертензією — представників української популяції. **Матеріали та методи:** обстежено 111 хворих на АГ, цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), ожиріння (ОЖ) (чоловіків/жінок — 50/61) і 20 осіб контрольної групи. Усі хворі на АГ, ЦД2 і ОЖ були віком $54,37 \pm 1,18$ року. У процесі ретельного обстеження вони були розподілені на дві групи відносно медіани рівня CST, яка дорівнює 2,45 нг/мл. До першої групи увійшли 55 (49,5 %) пацієнтів, які мали рівень CST нижче за 2,45 нг/мл. До другої групи — 56 хворих (50,5 %), які мали рівень CST вище за 2,45 нг/мл. У всіх пацієнтів вимірювали масу тіла, зріст, розраховували індекс маси тіла (ІМТ), визначали рівні глікованого гемоглобіну (HbA1c), показники ліпідного обміну (концентрації в сироватці крові загального холестерину, тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності, холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності); вимірювали рівень систолічного й діастолічного артеріального тиску. Визначали вміст CST, кардіотрофіну-1 (CTF-1), лептину, цистатину С, ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (NGAL), N-термінального мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), 25(OH)D, бета-2-мікроглобуліну (β_2 -М), рівень інсуліну в сироватці крові імуноферментним методом. **Результати.** Вірогідна різниця між групами виявлена за показником β_2 -М ($p = 0,008$). Після проведення уніваріантного і мультиваріантного лінійного регресійного аналізу встановлено негативний кореляційний зв'язок CST з CTF-1, NT-proBNP, NGAL, 25(OH)D. Позитивний кореляційний зв'язок CST встановлено з рівнем HbA1c, ІМТ, ТГ. Значущий кореляційний зв'язок за критерієм Спірмена CST встановлений в обстежених нами хворих на АГ з рівнем креатиніну ($R = -0,21$, $p = 0,029$), ХС ЛПВЩ ($R = 0,207$; $p = 0,029$), рівнем β_2 -М ($R = 0,279$; $p = 0,0029$). **Висновки.** Доведено, що зниження сироваткової концентрації катестатину є фактором ризику розвитку більш тяжкої коморбідної патології у хворих на АГ. Встановлені взаємозв'язки катестатину з креатиніном, сечовиною, β_2 -М дають підставу вважати, що CST є предиктором хронічної хвороби нирок у коморбідних хворих. Виявлений взаємозв'язок CST з ЛПВЩ, ОЖ, ІМТ, засвідчує його значення в профілактиці прогресування атеросклеротичних і метаболічних ускладнень у хворих на АГ, ЦД2, ОЖ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; цукровий діабет 2-го типу; ожиріння; катестатин; нейропептид



© 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Дунаєва Інна Павлівна, к.м.н., доцент кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: innadunaieva@gmail.com; конт. тел.: +380972540213

For correspondence: Inna Dunaieva, PhD, Associate Professor at the Department of Clinical Pharmacology and Internal Medicine, Kharkiv National Medical University, Nauky Ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: innadunaieva@gmail.com; phone: +380972540213

Full list of author information is available at the end of the article.

Вступ

У 1997 р. уперше в хромафінних клітинах мозкового шару надниркових залоз був ідентифікований пептид, що чинить інгібіторну дію щодо катехоламінів, він був названий катестатином (CST). У подальшому CST був знайдений також у секреторних гранулах дифузної нейроендокринної системи, кардіоміоцитах, нейтрофілах, кератиноцитах [1].

На сьогодні відомо, що CST складається з 21 амінокислотного залишку, утворюється в результаті взаємодії ендогенних протеаз із С-кінцем глікопротеїну хромограніну А, виробляється везикулами хромафінних клітин разом з АТФ, хромограніном А, катехоламінами і нейропептидом γ у результаті екзоцитозу, що стимулюється еферентними впливами [2]. Зазначене засвідчує значний потенціал CST як маркера регуляції трансмісії нейропептидів.

Серед інших доведених ефектів CST на серцево-судинну функцію можна виділити його здатність пригнічувати β -адренергічну активацію, стимуляцію ангіогенезу й проліферацію гладеньком'язових клітин судин, зниження тромбогенності клітин ендотелію, пригнічення атеросклерозу й запалення, а також здатність здійснювати кардіопротекторну, антиапоптогенну, антигенну, вазодилатуючу дії.

Шляхом взаємодії з різними підтипами Н-холінорецепторів CST відіграє роль автокринного регулятора екзоцитотичного викиду катехоламінів, блокуючи за рахунок зворотного негативного зв'язку обидві клітинні відповіді: передачу сигналу (опосередкований Н-холінорецепторами вхід Na^+ і Ca^{2+} у клітину з позаклітинного простору) і секрецію. CST інгібує внутрішній струм реверсивно, неконкурентоспроможно, дозо- і вольтажозалежно, маючи на меті відкритий стан каналу й утворюючи комплекс «рецептор — ліганд» [3–5].

За рахунок центральних Н-холінергічних синапсів у ядрі одиночного шляху, у якому закінчуються аферентні шляхи барорецепторів серцево-судинної системи, CST бере участь у механізмах середньодобової регуляції артеріального тиску [6, 7].

CST збуджує ГАМКергічні і глутаматергічні нейрони каудальної і ростральної часток вентролатеральної ділянки довгастого мозку, пірамідальні нейрони центральної амігдали і таким чином може як збільшувати, так і зменшувати барорецепторну чутливість.

У клінічних дослідженнях CST розглядається як буфер, дія якого направлена проти уражень органів серцево-судинної системи ще до початку захворювання [8].

З урахуванням фізіологічної дії CST у механізмах, що реалізують дію тригерних факторів і призводять до формування артеріальної гіпертензії (АГ), доцільно стверджувати, що CST бере участь у патогенезі АГ, що дозволяє розглядати його як патогенетичний фактора АГ і потенціальний маркер ризику серцево-судинних ускладнень [9].

Окрім цього, низкою досліджень встановлено, що завдяки своїм метаболічним ефектам CST здатний регулювати вуглеводний, ліпідний обмін, брати участь у патогенезі ожиріння (ОЖ), метаболічного синдрому, ішемічної хвороби серця [10]. Отримані дані свідчать

про негативні кореляції CST з рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c) у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) та індексом інсулінорезистентності НОМА [11]. Доведено також, що CST опосередковує метаболізм жирової тканини за допомогою впливу на регуляцію адренергічної та лептинової сигналізації. Ліполітичний ефект CST реалізується також завдяки його антиоксидантним властивостям, а саме поглинанню вільних радикалів, посиленню хелатування іонів металів міді, заліза і пригніченню перекисного окиснення ліпідів [12]. CST покращує ліпідний профіль у печінці й плазмі, що проявляється зниженням рівня тригліцеридів, неестерифікованих жирних кислот і церамідів. CST також сприяє підвищенню експресії ліполітичних генів, які беруть участь у ліпогенезі [13–15].

З урахуванням вищенаведеного, зважаючи на актуальність цього напрямку досліджень, **метою даної роботи** стало визначення ролі CST у ранній діагностиці серцево-судинних і метаболічних ускладнень у коморбідних пацієнтів з артеріальною гіпертензією — представників української populacji.

Матеріали та методи

Комплекс досліджень був проведений відповідно до етичних і морально-правових вимог статуту Української асоціації з біоетики та норм GCP (1992 р.), GLP (2002 р.), принципів Гельсінської декларації прав людини, конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та ухвалений комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету.

Обстежено 111 хворих на АГ, ЦД2, ОЖ (чоловіків/жінок — 50/61) і 20 осіб контрольної групи. Усі хворі на АГ, ЦД2 та ОЖ віком $54,37 \pm 1,18$ року перебували на лікуванні в клініці ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої» НАМН України. У процесі ретельного обстеження вони були розподілені на дві групи залежно від медіани рівня CST, яка дорівнює 2,45 нг/мл (табл. 1). До першої групи увійшли 55 (49,5 %) пацієнтів, які мали рівень CST нижче за 2,45 нг/мл. До другої групи — 56 хворих (50,5 %), які мали рівень CST вище за 2,45 нг/мл.

У всіх пацієнтів вимірювали масу тіла, зріст, розраховували індекс маси тіла (ІМТ), визначали рівні систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) артеріального тиску.

Визначення рівня CST у сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом на аналізаторі Labline-90 (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми BT LAB (ELISA, Китай) згідно з інструкцією, що входила до складу набору. Визначення вмісту кардіотрофіну-1 (СТФ-1), лептину, цистатину С, ліпокаліну, асоційованого з желатиною нейтрофілів (NGAL), N-термінального мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), 25(OH)D, бета-2-мікроглобуліну (β_2 -М), рівня інсуліну в сироватці крові проводили імуноферментним методом на аналізаторі Labline-90 (Австрія) з використанням комерційних тест-систем виробництва фірми Fine Test (ELISA, Китай), BT LAB (ELISA, Китай), DBC (ELISA, Китай), Elabscience (ELISA, Канада), Monobind Inc. (ELISA,

США), Orgentec (ELISA, Німеччина) відповідно до інструкцій, які входили до складу наборів.

Біохімічні дослідження (рівень креатиніну, сечовини, ліпідний спектр сироватки крові, HbA1c) здійснювали на аналізаторі Labline-90 (Австрія). Рівень сечовини в сироватці крові вимірювали кінетичним, ферментативним методом з уреазою і глутаматдегідрогеназою з використанням наборів Liquick Cog-UREA 30 (Cormay, Польща) згідно з інструкцією виробника. Рівень креатиніну в сироватці крові вимірювали модифікованим методом Яффе без депротейнізації з використанням наборів реактивів Liquick Cog-CREATININ 30 (Польща). Загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і тригліцериди (ТГ) визначали ензиматичним методом з використанням наборів реактивів Cholesterol liquicolor, HDL-Cholesterol і Triglycerides liquicolor (Human, Німеччина). Уміст ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) розраховували за формулою $TG/2,22$; вміст ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою W.T. Friedewald: $ХС ЛПНЩ = ЗХС - (ХС ЛПВЩ + ТГ/2,22)$, ммоль/л.

Критеріями виключення з дослідження були: ЦД 1-го типу, уроджені вади серця й сечовивідних шляхів, наявність штучного водія ритму, наявність штучних клапанів серця, серцева недостатність ІБ і ІІІ стадій,

гострий інфаркт міокарда, інфекційні та тяжкі запальні процеси, гематологічні захворювання.

Статистичний аналіз даних виконано за допомогою пакета статистичних програм Statistica 12 (StatSoft Inc., США), Microsoft Office Excel 2013. Дані наведені у вигляді середнього значення (М) і стандартного відхилення (δ). Відмінності між групами середніх величин оцінювали за допомогою критерію Стьюдента. Для визначення факторів, які можуть впливати на рівень CST, використовували уніваріантний і мультиваріантний лінійний регресійний аналіз. Вірогідною вважалася похибка менше за 5 % ($p < 0,05$).

Результати

Пацієнти обох груп значуще не відрізнялися між собою за віком, статтю, ІМТ, рівнем САТ і ДАТ, показниками ліпідного обміну. Вірогідна різниця між групами виявлена за показником β_2 -М ($p = 0,008$). На сьогодні β_2 -М розглядається як кандидатний інтегральний біомаркер, що характеризує вираженість фібропластичних змін клубочків нирок, тубулоінтерстицію і судин. А в цілому плазмові рівні β_2 -М позитивно корелюють з тяжкістю кардіоренальної патології.

Наступним етапом даного дослідження стало визначення факторів, що впливають на рівень CST в обстежених нами пацієнтів. Цей фрагмент дослідження

Таблиця 1. Порівняльна характеристика обстежених хворих на АГ з різною коморбідністю залежно від рівня CST

Показник	CST < 2,45 нг/мл (n = 55)	CST > 2,45 нг/мл (n = 56)	p
Вік, роки	54,25 ± 9,30	52,46 ± 9,81	0,326
Стать, ж/ч (%)	22/33 (40/60)	28/28 (50/50)	0,290
ЦД2, п/%	29/52,7	31/55,4	0,781
ОЖ, п/%	26/47,3	31/55,4	0,394
ІМТ, кг/м ²	31,12 ± 4,45	32,11 ± 4,26	0,232
САТ, мм рт.ст.	145,13 ± 12,68	146,91 ± 11,16	0,433
ДАТ, мм рт.ст.	89,38 ± 9,61	89,41 ± 8,18	0,986
Креатинін, мкмоль/л	96,86 ± 18,31	91,73 ± 12,79	0,154
Сечовина, ммоль/л	6,08 ± 2,22	5,71 ± 1,44	0,386
ЗХС, ммоль/л	5,72 ± 1,38	5,62 ± 1,30	0,736
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,27 ± 0,28	1,37 ± 0,38	0,148
ТГ, ммоль/л	1,84 ± 0,79	2,08 ± 1,20	0,280
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,83 ± 0,35	0,93 ± 0,54	0,280
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,63 ± 1,27	3,32 ± 1,16	0,247
КА	3,73 ± 1,51	3,27 ± 1,11	0,126
СТФ-1, пг/мл	1055,22 ± 224,41	1043,61 ± 265,38	0,804
CST, нг/мл	2,13 ± 0,29	3,57 ± 1,19	0,0001
Цистатин С, нг/мл	132,38 ± 50,63	135,38 ± 39,36	0,728
Лептин, нг/мл	26,61 ± 12,41	27,63 ± 13,64	0,682
NGAL, нг/мл	19,90 ± 6,29	18,86 ± 5,08	0,339
NT-proBNP, пг/мл	499,66 ± 165,89	490,65 ± 172,24	0,780
Інсулін, мкО/мл	15,22 ± 9,08	15,64 ± 7,71	0,796
β_2 -М, мкг/мл	3,37 ± 0,97	2,89 ± 0,90	0,008
25(OH)D, нг/мл	41,47 ± 12,50	40,00 ± 11,29	0,517
HbA1c, %	6,12 ± 0,85	6,35 ± 1,11	0,222

проведено за допомогою уніваріантного лінійного регресійного аналізу і мультіваріантного лінійного регресійного аналізу (табл. 2):

$$Y = \exp(0,252 - 0,003X1 - 0,897X2 - 0,073X3 - 0,459X4 + 0,872X5 + 1,148X6 + 0,026X7 - 0,197X8 - 0,739X9 + 0,403X10 + 0,457X11) / (1 + \exp(0,252 - 0,003X1 - 0,897X2 - 0,073X3 - 0,459X4 + 0,872X5 + 1,148X6 + 0,026X7 - 0,197X8 - 0,739X9 + 0,403X10 + 0,457X11)).$$

Так, встановлено негативний кореляційний зв'язок CST з CTF-1, NT-proBNP, NGAL, 25(OH)D (рис. 1). Позитивний кореляційний зв'язок CST встановлено з рівнем HbA1c, ІМТ, ТГ.

В обстежених нами хворих на АГ встановлений значущий кореляційний зв'язок CST з рівнем креатиніну ($R = -0,21$; $p = 0,029$), ХС ЛПВЩ ($R = 0,207$; $p = 0,029$), рівнем β_2 -М ($R = 0,279$; $p = 0,0029$) за критерієм Спірмена.

Кореляційний зв'язок у графічному вигляді подано на рис. 1.

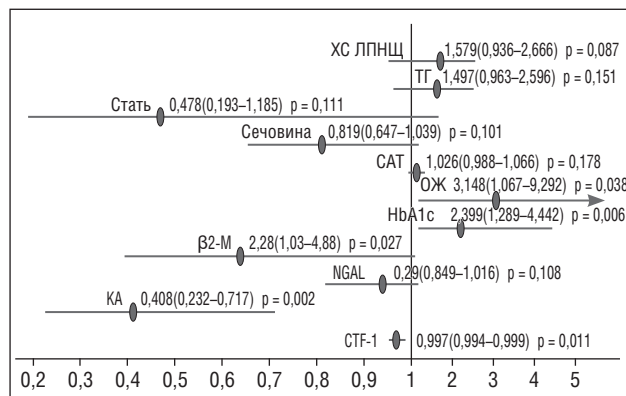


Рисунок 1. Кореляційний зв'язок CST з іншими показниками у хворих на АГ за критерієм Спірмена

Таблиця 2. Фактори, що впливають на рівень CST

Показники	Залежна складова: катестатин (Y)							
	Уніваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2 = 31,69$; $p = 0,083$)				Мультіваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2 = 29,72$; $p = 0,0018$)			
	β -коефіцієнт	СШ	95% ДІ	P	β -коефіцієнт	СШ	95% ДІ	P
X1 CTF-1, пг/мл	-0,003	0,996	0,99-1,00	0,087	-0,003	0,997	0,994-0,999	0,011
Цистатин С, нг/мл	-0,0006	0,999	0,99-1,01	0,917				
X2 КА	-1,277	0,279	0,07-1,08	0,064	-0,897	0,408	0,232-0,717	0,002
X3 NGAL, нг/мл	-0,077	0,926	0,84-1,02	0,125	-0,073	0,929	0,849-1,016	0,108
NT-proBNP, пг/мл	-0,0005	0,999	0,99-1,00	0,758				
25(OH)D, нг/мл	-0,007	0,993	0,95-1,04	0,741				
X4 β_2 -М, мкг/мл	-0,466	0,627	0,37-1,06	0,079	-0,459	0,632	0,393-1,017	0,059
X5 HbA1c, %	0,911	2,486	1,03-5,99	0,043	0,872	2,393	1,289-4,442	0,006
ДАТ, мм рт.ст.	-0,005	0,995	0,94-1,05	0,865				
ЗХС, ммоль/л	-5,973	0,003	0,00-193373,30	0,519				
ІМТ, кг/м ²	0,046	1,047	0,86-1,27	0,649				
Інсулін, мкО/мл	-0,0226	0,978	0,92-1,04	0,462				
Креатинін, мкмоль/л	-0,004	0,996	0,96-1,03	0,848				
X6 ОЖ, %	0,938	2,556	0,34-18,99	0,359	1,148	3,148	1,067-9,292	0,038
X7 САТ, мм рт.ст.	0,024	1,024	0,98-1,07	0,255	0,026	1,026	0,988-1,066	0,178
ЦД2, %	-0,039	0,961	0,11-8,72	0,972				
X8 Сечовина, ммоль/л	-0,177	0,838	0,65-1,09	0,185	-0,199	0,819	0,647-1,039	0,101
X9 Стать, ж/ч, %	-0,853	0,426	0,15-1,23	0,114	-0,739	0,478	0,193-1,185	0,111
X10 ТГ, ммоль/л	1,741	5,700	0,00-46056,55	0,7045	0,403	1,497	0,963-2,596	0,151
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	4,674	107,138	0,00-4,09E+009	0,599				
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	3,347	28,419	0,00-5,41E+009	0,731				
X11 ХС ЛПНЩ, ммоль/л	6,751	854,942	0,00-88,7E+009	0,474	0,457	1,579	0,936-2,666	0,087

Обговорення

Результати проведеного нами дослідження довели, що рівень CST обернено корелює з ІМТ, і це демонструє той факт, що дефіцит CST може призводити до розвитку ожиріння. Отриманий позитивний значущий зв'язок CST з ЛПВЩ дозволяє розглядати CST як незалежний предиктор прогресування атеросклеротичних змін.

Даний ефект обумовлює прямий вплив CST на рівень ЛПВЩ. Однак за наявності станів, що супроводжуються хронічним запаленням жирової тканини, зокрема ЦД2, ОЖ, порушується адипоцитарна модуляція ЛПВЩ.

Отримані дані узгоджуються з результатами інших дослідників. Так, у дослідженні [16] CST обернено корелював з ІМТ ($p < 0,001$) і лептином ($p = 0,003$). Дослідники [17] довели значущий взаємозв'язок CST з рівнями ТГ і глюкози. А в дослідженні [18] доведений обернений зв'язок CST з ТГ і масою лівого шлуночка [19, 20]. Множинна лінійна регресія продемонструвала кореляційний зв'язок CST з ЛПВЩ. Авторами зроблено висновок, що наявність одночасно низьких концентрацій CST і ЛПВЩ може забезпечувати механізм прогностичного значення підвищеного ризику серцево-судинних ускладнень у хворих з АГ. Наведені дані, що свідчать про роль CST у розвитку атеросклерозу. Доведено, що CST зменшує міграцію, проліферацію, утворення колагену й підвищує профункцію фібронектину й еластину в гладеньком'язових клітинах судинної стінки [15, 21].

Слід зазначити, що досліджень українських вчених стосовно ролі CST у розвитку метаболічних і серцево-судинних порушень у коморбідних пацієнтів на даний час практично немає.

Отже, проведене нами дослідження засвідчує, що CST пов'язаний з метаболічними і серцево-судинними ускладненнями, що демонструє можливість його використання як предиктора ранньої діагностики серцево-судинних і метаболічних ускладнень у пацієнтів з АГ, ЦД2 і ОЖ.

Висновки

Доведено, що зниження сироваткової концентрації катестатину є фактором ризику розвитку більш тяжкої коморбідної патології у хворих на артеріальну гіпертензію.

Встановлені взаємозв'язки катестатину з креатиніном, сечовиною, β_2 -мікроглобуліном дають підставу вважати, що катестатин є предиктором хронічної хвороби нирок у коморбідних хворих.

Виявлений взаємозв'язок катестатину з вмістом ліпопротеїнів високої щільності, наявністю ожиріння, індексом маси тіла засвідчує його значення в профілактиці прогресування атеросклеротичних і метаболічних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2-го типу, ожиріння.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Дунаєва І.П. — збір даних, статистичний аналіз, написання статті; Біловол О.М. — концепція, редагування статті.

References

1. Pankova O. The potential of catestatin in the diagnostics of cardiovascular diseases: current data and perspectives. *Shidnoevr. z. vnutr. simejnoi med.* 2022;2:43-48. In Ukrainian. doi: 10.15407/internalmed2022.02.043.
2. Bourebaba Y, Mularczyk M, Marycz K, Bourebaba L. Catestatin peptide of chromogranin A as a potential new target for several risk factors management in the course of metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother.* 2021 Feb;134:111113. doi: 10.1016/j.biopha.2020.111113.
3. Kumric M, Vrdoljak J, Dujic G, et al. Serum Catestatin Levels Correlate with Ambulatory Blood Pressure and Indices of Arterial Stiffness in Patients with Primary Hypertension. *Biomolecules.* 2022 Aug 30;12(9):1204. doi: 10.3390/biom12091204.
4. Bozic J, Kumric M, Ticinovic Kurir T, et al. Catestatin as a Biomarker of Cardiovascular Diseases: A Clinical Perspective. *Biomedicines.* 2021 Nov 25;9(12):1757. doi: 10.3390/biomedicines9121757.
5. Mahapatra NR. Catestatin is a novel endogenous peptide that regulates cardiac function and blood pressure. *Cardiovasc Res.* 2008 Dec 1;80(3):330-8. doi: 10.1093/cvr/cvn155.
6. Mahata SK, Kiranmayi M, Mahapatra NR. Catestatin: A Master Regulator of Cardiovascular Functions. *Curr Med Chem.* 2018;25(11):1352-1374. doi: 10.2174/0929867324666170425100416.
7. 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.
8. Mazza R, Tota B, Gattuso A. Cardio-vascular activity of catestatin: interlocking the puzzle pieces. *Curr Med Chem.* 2015;22(3):292-304. doi: 10.2174/0929867321666141106114928.
9. Wu Z, Zhu D. The important role of catestatin in cardiac remodeling. *Biomarkers.* 2014 Dec;19(8):625-30. doi: 10.3109/1354750X.2014.950331.
10. Ying W, Mahata S, Bandyopadhyay GK, et al. Catestatin Inhibits Obesity-Induced Macrophage Infiltration and Inflammation in the Liver and Suppresses Hepatic Glucose Production, Leading to Improved Insulin Sensitivity. *Diabetes.* 2018 May;67(5):841-848. doi: 10.2337/db17-0788.
11. PLOS ONE Editors. Retraction: Catestatin Increases the Expression of Anti-Apoptotic and Pro-Angiogenic Factors in the Post-Ischemic Hypertrophied Heart of SHR. *PLoS One.* 2021 Feb 4;16(2):e0246900. doi: 10.1371/journal.pone.0246900.
12. Bandyopadhyay GK, Mahata SK. Chromogranin A Regulation of Obesity and Peripheral Insulin Sensitivity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017 Feb 8;8:20. doi: 10.3389/fendo.2017.00020.
13. Bandyopadhyay G, Tang K, Webster NJG, van den Bogaart G, Mahata SK. Catestatin induces glycogenesis by stimulating the phosphoinositide 3-kinase-AKT pathway. *Acta Physiol (Oxf).* 2022 May;235(1):e13775. doi: 10.1111/apha.13775.
14. Zalewska E, Kmieć P, Sworczak K. Role of Catestatin in the Cardiovascular System and Metabolic Disorders. *Front Cardiovasc Med.* 2022 May 19;9:909480. doi: 10.3389/fcvm.2022.909480.
15. 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):182-194. doi: 10.1160/TH17-05-0349.
16. O'Connor DT, Kailasam MT, Kennedy BP, Ziegler MG, Yanaihara N, Parmer RJ. Early decline in the catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in humans at genetic risk of hypertension. *J Hypertens.* 2002 Jul;20(7):1335-45. doi: 10.1097/00004872-

200207000-00020.

17. 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.

18. 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. *J Biol Chem.* 2012 Dec 21;287(52):43840-52. doi: 10.1074/jbc.M112.407916.

19. Durakoğlu 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 Jul;15(7):577-85. doi: 10.5152/akd.2014.5536.

20. Bandyopadhyay GK, Vu CU, Gentile S, et al. Catestatin (chromogranin A(352-372)) 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.

21. Koval SM, Yushko KO, Snihurska IO, et al. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertension* 2019;23(3):183-189. doi: 10.5603/AH.a2019.0012.

Отримано/Received 15.02.2023

Рецензовано/Revised 21.04.2023

Прийнято до друку/Accepted 02.05.2023 ■

Information about authors

Inna Dunaieva, PhD, Associate Professor at the Department of Clinical Pharmacology and Internal Medicine, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: innadunaieva@gmail.com; phone: +380972540213; <https://orcid.org/0000-0003-3061-3230>

Oleksandr Bilovol, MD, PhD, Professor at the Department of Clinical Pharmacology and Internal Medicine, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine; Head of the North-Eastern Scientific Center of the Ministry of Health of Ukraine and the National Academy of Sciences of Ukraine; e-mail: medredactor@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-7003-4551>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. I.P. Dunaieva — data collection, statistical analysis, writing the article; O.M. Bilovol — concept, editing the article.

I.P. Dunaieva, O.M. Bilovol

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Catestatin in diagnosing cardiovascular and metabolic disorders in patients with comorbid hypertension

Abstract. Background. Hypertension is the major pandemic in human history, which determines the structure of cardiovascular morbidity and mortality. There is an obvious relationship between hypertension and various diseases that largely determine its development and increase the risk of cardiovascular complications. Neuropeptides appear to have a major impact on the progression of these complications. Catestatin (CST) is one of them, which deserves special scientific and practical concern, as it has a wide range of biological effects in the body. The aim of the study: to determine the place of CST in the early diagnosis of cardiovascular and metabolic complications in patients with comorbid hypertension among the Ukrainian population. **Materials and methods.** One hundred and eleven patients with hypertension, type 2 diabetes mellitus, obesity (men/women — 50/61) and 20 controls were examined. All patients with hypertension, type 2 diabetes mellitus, and obesity were aged 54.37 ± 1.18 years. Following a thorough examination and supervision, they were divided into 2 groups depending on the median CST level of 2.45 ng/ml. The first group included 55 (49.5 %) patients who had a CST level below 2.45 ng/ml, the second one consisted of 56 patients (50.5 %) who had a CST level above 2.45 ng/ml. In all patients, we measured body weight, height, calculated body mass index, evaluated glycated hemoglobin levels, lipid metabolism (serum concentrations of total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and very low-density lipoprotein cholesterol); systolic and diastolic blood pressure. The content of CST, cardiotrophin 1,

leptin, cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, 25(OH)D, β_2 -microglobulin, and insulin levels in the blood serum were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results.** A reliable difference between the groups was found by β_2 -microglobulin ($p = 0.008$). Univariate and multivariate linear regression analysis revealed a negative correlation between CST and cardiotrophin 1, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, and 25(OH)D. A positive correlation was found between CST and the level of glycated hemoglobin, body mass index, and triglycerides. A statistically significant correlation was found between CST and creatinine ($R = -0.21$, $p = 0.029$), high-density lipoprotein cholesterol ($R = 0.207$, $p = 0.029$), and β_2 -microglobulin ($R = 0.279$, $p = 0.0029$) in the patients with hypertension. **Conclusions.** It has been proven that a decrease in serum catestatin concentration can be a risk factor for the development of more severe comorbidities in patients with hypertension. The detected relationships of catestatin with creatinine, urea, and β_2 -microglobulin suggest that CST is a predictor of chronic kidney disease in patients with comorbidities. The revealed correlation of CST with high-density lipoprotein, obesity, and body mass index suggests its importance in the prevention of atherosclerotic and metabolic complications in patients with hypertension, type 2 diabetes mellitus, and obesity.

Keywords: hypertension; type 2 diabetes mellitus; obesity; catestatin; neuropeptide