

ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ПАНКОВА ОЛЕНА АНДРІЇВНА

УДК 616.12-008.331.1-06:616.379-008.64]-07:577.112

ДИСЕРТАЦІЯ

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ КАТЕСТАТИНУ ТА РЕЛАКСИНУ-2
У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ У ПОЄДНАННІ З
ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Спеціальність 222 «Медицина»
Спеціалізація «Внутрішні хвороби»
Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ О.А. Панкова

Науковий керівник: Корж Олексій Миколайович, доктор медичних наук, професор

м. Харків – 2024

АНОТАЦІЯ

Панкова О.А. Клініко-патогенетичне значення катестатину та релаксину-2 у пацієнтів з гіпертонічною хворобою у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби». – Харківський національний медичний університет МОЗ України, м. Харків, 2024.

Гіпертонічна хвороба (ГХ) та цукровий діабет 2 типу (ЦД2т) є одними з найбільш розповсюджених неінфекційних захворювань та провідними факторами ризику серцево-судинних захворювань і смертності з серцево-судинних причин. ЦД2т є одним із найпоширеніших супутніх захворювань ГХ, оскільки дані захворювання мають спільні патогенетичні механізми, такі як підвищення активності симпатичної нервової системи та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, інсулінорезистентність, запалення, розвиток ендотеліальної дисфункції та окислювального стресу, що підвищує ризик серцево-судинних ускладнень.

Катестатин є нейропептидом, що походить з хромограніну А, та володіє широким спектром біологічних ефектів, який характеризується головним чином своєю антиадренергічною дією, але також має кардіопротекторні та метаболічні ефекти.

Релаксин-2 є інсуліноподібним пептидом, який секретується як тканинами репродуктивної системи, так і інших органів, у тому числі міокардом, та виявляє кардіопротекторні властивості, зокрема вазодилатуючий, антифібротичний, протизапальний, антиоксидантний, антиапоптичний, антигіпертрофічний ефекти та метаболічну дію, приймає участь в інсуліновій сигналізації та ліпідному обміні.

Біологічні ефекти даних маркерів обумовлюють доцільність вивчення їх діагностичного потенціалу при ГХ у поєднанні з ЦД2т.

Метою дисертаційного дослідження є оптимізація діагностики ГХ, поєднаної з ЦД2т, шляхом вивчення у даної категорії пацієнтів показників катестатину і

релаксину-2 та встановлення закономірностей відповідності їх рівнів тяжкості перебігу даних захворювань, а також прогностичного потенціалу даних маркерів.

Дослідження проведено у відповідності до всіх принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, вимог статуту Української асоціації з біоетики, настанови з належної клінічної практики (ICH GCP E6(R2), 2016) та законодавства України. Протокол дослідження схвалений комісією з питань етики та біоетики. Кожний учасник дослідження добровільно надав письмову інформовану згоду на участь у дослідженні до проведення будь-яких процедур дослідження. Дослідження проведено на базі терапевтичного відділення Медико-санітарної частини ПрАТ «Харківський тракторний завод» та кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківського національного медичного університету.

Обстежено 106 пацієнтів з гіпертонічною хворобою та 30 практично здорових добровольців. До дослідження залучено пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії 2-3 ступеня, які отримували стабільну супутню терапію, віком старше 50 років для чоловіків та 55 років для жінок. Залежно від наявності супутнього ЦД2т, пацієнти з ГХ були розподілені на 2 групи: до I групи залучено 55 пацієнтів з ГХ та ЦД2т, до II групи – 51 пацієнта з ГХ без ЦД2т. Дані групи пацієнтів були співставні за статтю, віком, антропометричними показниками, тривалістю гіпертонічної хвороби, наявністю супутньої патології та факторів ризику ($p > 0,05$).

Діагноз встановлювався відповідно до діючих наказів МОЗ України.

Усім учасникам дослідження проведено комплексне клінічне обстеження, лабораторні та інструментальні дослідження, анкетування за допомогою опитувальника оцінки якості життя SF-36 та опитувальника пацієнта з ГХ. Загальноклінічне обстеження включало в себе ретельний збір скарг, опитування щодо анамнезу хвороби та анамнезу життя, супутньої терапії, визначення основних фізіологічних показників та антропометричних даних, проведення фізикального огляду. Лабораторні дослідження включали в себе визначення показників вуглеводного та ліпідного обмінів, креатиніну, сечової кислоти, катестатину та

релаксину-2. Рівні катестатину та релаксину-2 в плазмі крові визначено за допомогою імуноферментного аналізу з використанням наборів реагентів (E4996Hu, BT Lab, Shanghai, China та E-EL-H1582, Elabscience, USA, відповідно) згідно інструкцій виробників. Інструментальні дослідження включали в себе проведення електрокардіографії та трансторакальної ехокардіографії. Також проведено домашній моніторинг артеріального тиску шляхом самомоніторингу кожним учасником дослідження його показників упродовж першого місяця дослідження. Окрім того, здійснено спостереження щодо розвитку кінцевих точок дослідження (ішемічний інсульт, гострий інфаркт міокарда, гостра серцева недостатність, смерть з серцево-судинних причин) упродовж 12 місяців шляхом телефонних контактів з пацієнтами або їх родичами кожні 3 місяці.

Наукова новизна дисертаційного дослідження полягає в тому, що у роботі визначено клініко-патогенетичне значення катестатину та релаксину-2 у пацієнтів з ГХ та ЦД2т.

У проведеному дослідженні встановлено достовірно нижчі рівні катестатину ($5,02 \pm 1,09$ нг/мл порівняно з $6,64 \pm 0,72$ нг/мл; $p < 0,001$) та релаксину-2 ($5,43$ [$5,02$; $6,66$] пг/мл порівняно з $11,44$ [$10,85$; $13,55$] пг/мл; $p < 0,001$) у плазмі крові у пацієнтів з ГХ порівняно з практично здоровими добровольцями. Встановлено кореляційні зв'язки рівнів катестатину і релаксину-2 з антропометричними параметрами, показниками вуглеводного і ліпідного обмінів та сечовою кислотою ($p < 0,05$). Виявлено асоціації рівнів катестатину з параметрами ехокардіографічного дослідження ($p < 0,001$), проте кореляційні взаємозв'язки ехокардіографічних параметрів з рівнями релаксину-2 виявлені лише у підгрупі з рівнями релаксину-2 $\geq 4,69$ пг/мл ($p < 0,01$).

Вперше встановлено, що наявність супутнього ЦД2т у пацієнтів з ГХ супроводжується ще більш низькими рівнями катестатину ($4,47 \pm 1,16$ нг/мл порівняно з $5,61 \pm 0,61$ нг/мл; $p < 0,001$) та релаксину-2 ($5,11$ [$4,97$; $5,38$] пг/мл порівняно з $6,71$ [$6,00$; $7,14$] пг/мл; $p < 0,001$), ніж у пацієнтів з ГХ без супутнього ЦД2т.

У дисертаційній роботі вперше досліджено асоціації рівнів катестатину та релаксину-2 у плазмі крові та встановлено позитивний кореляційний зв'язок даних параметрів ($r=0,191$; $p=0,026$).

Вперше досліджено взаємозв'язки рівнів катестатину та релаксину-2 з параметрами домашнього самомоніторингу артеріального тиску і встановлено кореляційні зв'язки рівнів катестатину з параметрами артеріального тиску ($p<0,05$). Окрім того, рівні катестатину зворотно пов'язані з показниками «офісного» систолічного артеріального тиску ($r=-0,475$; $p<0,001$) та тривалістю гіпертонічної хвороби ($r=-0,260$; $p=0,007$). Рівні релаксину-2 також пов'язані з показниками «офісного» систолічного артеріального тиску ($r=-0,533$; $p<0,001$), проте асоціації рівнів релаксину-2 з параметрами домашнього самомоніторингу артеріального тиску виявлено лише у підгрупі з рівнями релаксину-2 $\geq 4,69$ пг/мл ($p<0,01$).

Вперше встановлено, що нижчі показники катестатину та рівні релаксину-2 $\geq 4,69$ пг/мл супроводжуються меншими показниками якості життя пацієнтів.

Вперше досліджено взаємозв'язки рівнів катестатину та релаксину-2 з параметрами електрокардіографічного дослідження та встановлено, що рівні релаксину-2 мають негативні кореляційні зв'язки з дисперсією інтервалу QT ($r=-0,181$; $p=0,035$), а рівні катестатину – з електрокардіографічними ознаками гіпертрофії міокарда лівого шлуночку вольтажним критерієм Корнелла ($r=-0,222$; $p=0,009$) й індексом Соколова-Лайона ($r=-0,226$; $p=0,008$).

Розроблено опитувальник пацієнта з ГХ та встановлено, що пацієнти з ГХ мають вищі результати, ніж учасники контрольної групи (14,00 [12,00; 16,00] порівняно з 6,00 [5,00; 8,00]; $p<0,001$). Виявлена тенденція до більш високих результатів даного опитувальника при коморбідності ГХ з ЦД2т, оскільки пацієнти з ГХ та ЦД2т мають ще вищі результати опитувальника, ніж пацієнти з ГХ без ЦД2т (16,00 [14,00; 16,50] порівняно з 12,00 [10,00; 14,50]; $p<0,001$). Також встановлено, що нижчі показники рівнів катестатину і рівні релаксину-2 $\geq 4,69$ пг/мл супроводжуються більш високими результатами даного опитувальника ($p<0,001$).

Вперше визначено рівні катестатину (ВШ 0,175 [0,099 – 0,312]; $p<0,001$) та релаксину-2 (ВШ 0,196 [0,095 – 0,405]; $p<0,001$) значущими предикторами

порушення метаболізму глюкози у пацієнтів з ГХ, як і рівні інсуліну (ВШ 1,118 [1,065 – 1,174]; $p < 0,001$), індекс інсулінорезистентності НОМА-IR (ВШ 2,020 [1,609 – 2,535]; $p < 0,001$) та ІМТ (1,108 [1,002 – 1,224]; $p = 0,045$).

Вперше визначено рівні катестатину (ВР 0,486 [0,285 – 0,830]; $p = 0,01$) незалежним предиктором серйозних серцево-судинних ускладнень ГХ, як і вік пацієнта (ВР 1,087 [1,021 – 1,158]; $p = 0,01$), тривалість ГХ (ВР 1,064 [1,006 – 1,126]; $p = 0,03$), наявність супутнього ЦД2т (ВР 3,578 [1,102 – 11,619]; $p = 0,03$), рівні інсуліну (ВР 1,049 [1,006 – 1,094]; $p = 0,02$) та сечової кислоти (ВР 1,006 [1,001 – 1,012]; $p = 0,02$), індекс інсулінорезистентності НОМА-IR (ВР 1,157 [1,023 – 1,309]; $p = 0,02$) та індекс маси міокарда лівого шлуночка (ВР 1,028 [1,001 – 1,055]; $p = 0,04$).

У дисертаційній роботі удосконалено наукові дані щодо впливу супутнього ЦД2т на перебіг ГХ, що підтверджується вищими показниками «офісного» систолічного артеріального тиску та параметрів систолічного артеріального тиску за результатами проведеного домашнього самомоніторингу артеріального тиску. Коморбідність ГХ та ЦД2т також асоційована з нижчими показниками якості життя пацієнтів за рахунок фізичного та психічного компонентів здоров'я.

Практичне значення: обґрунтовано доцільність визначення рівнів катестатину та релаксину-2 у плазмі крові у пацієнтів з ГХ у поєднанні з ЦД2т з метою оптимізації діагностики даних захворювань; розроблено опитувальник пацієнта з ГХ та обґрунтовано доцільність його застосування додатково до клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження з метою додаткового збору даних та самооцінки пацієнтом наявних у нього симптомів, факторів ризику, особливостей історії захворювання та життя; доведено доцільність проведення домашнього моніторингу артеріального тиску шляхом самомоніторингу показників артеріального тиску пацієнтами, що є компонентом селф-менеджменту ГХ та сприяє підвищенню контролю захворювання; продемонстровано ефективність проведення оцінки якості життя пацієнтів за допомогою опитувальника SF-36 додатково до клінічного, лабораторного та інструментального обстеження, оскільки показники якості життя є непрямим індикатором перебігу ГХ, особливо у поєднанні з ЦД2т.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в практичну діяльність закладів охорони здоров'я: терапевтичне відділення медико-санітарної частини ПрАТ «Харківський тракторний завод», поліклінічне відділення та об'єднане відділення терапевтичного профілю КНП «Слобожанська лікарня» Слобожанської селищної ради Чугуївського району Харківської області, консультативно-діагностичний та стаціонарний підрозділи ТОВ «Медичний центр «Гармонія КР», КНП «Міська поліклініка №9» Харківської міської ради.

Наукові результати та практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджено в науково-педагогічний процес кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківського національного медичного університету.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, катестатин, релаксин-2, артеріальний тиск, інсулінорезистентність, дисліпідемія, індекс маси тіла, серцево-судинні ускладнення, коморбідність, якість життя

SUMMARY

Pankova O.A. Clinical and pathogenetic significance of catestatin and relaxin-2 in patients with essential hypertension in combination with type 2 diabetes mellitus. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 “Health Care”, specialty 222 “Medicine”, specialization “Internal diseases”. – Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2024.

Essential hypertension (EH) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are among the most common noncommunicable diseases and leading risk factors for cardiovascular diseases and cardiovascular mortality. T2DM is one of the most common comorbidities of EH, as these diseases have common pathogenic mechanisms, such as increased activity of the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin-aldosterone system, insulin resistance, inflammation, endothelial dysfunction and oxidative stress, which increase the risk of cardiovascular complications.

Catestatin is a neuropeptide derived from chromogranin A and has a wide range of biological effects, which is characterized mainly by its antiadrenergic action, but also has cardioprotective and metabolic effects.

Relaxin-2 is an insulin-like peptide secreted by both tissues of the reproductive system and other organs, including the myocardium, and exhibits cardioprotective properties, including vasodilatory, antifibrotic, anti-inflammatory, antioxidant, antiapoptotic, antihypertrophic and metabolic effects, and is involved in insulin signalling and lipid metabolism.

The biological effects of these markers determine the expediency of investigating their diagnostic potential in EH in combination with T2DM.

The aim of the dissertation research is to optimize the diagnosis of EH combined with T2DM by investigating catestatin and relaxin-2 levels in this patient population and establishing patterns of correspondence between their levels and severity of these diseases, as well as the prognostic potential of these markers.

The study was conducted in accordance with all principles of the Declaration of Helsinki, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, the requirements of the Charter of the Ukrainian Association for Bioethics, the Good Clinical Practice Guidelines (ICH GCP E6(R2), 2016) and the legislation of Ukraine. The study protocol was approved by the Ethics and Bioethics Committee. Each study participant voluntarily provided written informed consent to participate in the study prior to any study procedures. The study was conducted at the Department of Therapy of the Medical-Sanitary Base of JSC “Kharkiv Tractor Plant” and the Department of General Practice—Family Medicine of Kharkiv National Medical University.

106 patients with EH and 30 healthy volunteers were examined. The study included patients with stage II grade 2-3 of EH who received stable concomitant therapy, aged over 50 years for men and 55 years for women. Depending on the presence of concomitant T2DM, patients with EH were divided into 2 groups: group I included 55 patients with EH and T2DM, and group II included 51 patients with EH without T2DM. These groups of patients were comparable in terms of gender, age, anthropometric parameters, duration of EH, presence of comorbidities and risk factors ($p>0.05$).

The diagnosis was established in accordance with the current orders of the Ministry of Health of Ukraine.

All study participants underwent a comprehensive clinical examination, laboratory and instrumental investigations, and questioning using the SF-36 quality of life questionnaire and questionnaire for the patient with EH. The general clinical examination included a thorough collection of complaints, medical history interview, questioning about the concomitant therapy, determination of vital signs and anthropometric parameters, and physical examination. Laboratory tests included the determination of parameters of glucose metabolism and lipid profile, creatinine, uric acid, catestatin, and relaxin-2. Plasma catestatin and relaxin-2 levels were determined by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using commercial diagnostic kits (E4996Hu, BT Lab, Shanghai, China and E-EL-H1582, Elabscience, USA, respectively) according to the manufacturers' instructions. Instrumental investigations included electrocardiography and transthoracic echocardiography. Home blood pressure monitoring was conducted

through self-monitoring during the first month of the research by each study participant. In addition, the study endpoints (ischemic stroke, acute myocardial infarction, acute heart failure, cardiovascular death) were monitored during 12 months of follow-up by telephone contact with patients or their relatives every 3 months.

The scientific novelty of the dissertation study is that the work defines the clinical and pathogenetic significance of catestatin and relaxin-2 in patients with EH and T2DM.

The study established significantly lower plasma catestatin (5.02 ± 1.09 ng/mL vs. 6.64 ± 0.72 ng/mL; $p < 0.001$) and relaxin-2 levels (5.43 [5.02; 6.66] pg/mL vs. 11.44 [10.85; 13.55] pg/mL; $p < 0.001$) in patients with EH compared to healthy volunteers. Correlations of catestatin and relaxin-2 levels with anthropometric parameters, parameters of carbohydrate and lipid metabolism, and uric acid levels were established ($p < 0.05$). Associations of catestatin levels with echocardiographic parameters were revealed ($p < 0.001$), but correlations of echocardiographic parameters with relaxin-2 levels were found only in the subgroup with relaxin-2 levels ≥ 4.69 pg/mL ($p < 0.01$).

For the first time, it was established that the presence of concomitant T2DM in patients with EH was accompanied by even lower catestatin (4.47 ± 1.16 ng/mL vs. 5.61 ± 0.61 ng/mL; $p < 0.001$) and relaxin-2 levels (5.11 [4.97; 5.38] pg/mL vs. 6.71 [6.00; 7.14] pg/mL; $p < 0.001$) than in patients with EH without concomitant T2DM.

For the first time, the association of plasma catestatin and relaxin-2 levels was investigated and a positive correlation between these parameters was found ($r = 0.191$; $p = 0.026$).

For the first time, the relationships of catestatin and relaxin-2 levels with parameters of home blood pressure self-monitoring were investigated and correlations between catestatin levels and blood pressure parameters were established ($p < 0.05$). Furthermore, catestatin levels were inversely related to office systolic blood pressure ($r = -0.475$; $p < 0.001$) and duration of EH ($r = -0.260$; $p = 0.007$). Relaxin-2 levels were also associated with office systolic blood pressure ($r = -0.533$; $p < 0.001$), but associations of relaxin-2 levels with parameters of home blood pressure monitoring were found only in the subgroup with relaxin-2 levels ≥ 4.69 pg/mL ($p < 0.01$).

For the first time, it was established that lower catestatin levels and relaxin-2 levels ≥ 4.69 pg/mL were accompanied by lower scores of patients' quality of life.

For the first time, the relationships of catestatin and relaxin-2 levels with electrocardiographic parameters were investigated and it was established that relaxin-2 levels had negative correlations with QT interval dispersion ($r=-0.181$; $p=0.035$), and catestatin levels had inverse associations with electrocardiographic signs of the left ventricular hypertrophy by the Cornell voltage criterion ($r=-0.222$; $p=0.009$) and the Sokolow-Lyon index ($r=-0.226$; $p=0.008$).

A questionnaire for a patient with EH was developed and it was found that patients with EH had higher scores than participants in the control group (14.00 [12.00, 16.00] vs. 6.00 [5.00, 8.00]; $p<0.001$). There was a tendency for higher questionnaire scores in the comorbidity of EH with T2DM, as patients with EH and T2DM had even higher questionnaire scores than patients with EH without T2DM (16.00 [14.00, 16.50] vs. 12.00 [10.00, 14.50]; $p<0.001$). It was also established that lower catestatin levels and relaxin-2 levels ≥ 4.69 pg/mL were accompanied by higher results of this questionnaire ($p<0.001$).

For the first time, catestatin (OR 0.175 [0.099-0.312]; $p<0.001$) and relaxin-2 levels (OR 0.196 [0.095-0.405]; $p<0.001$) were identified as significant predictors of impaired glucose metabolism in patients with EH, as well as insulin levels (OR 1.118 [1.065-1.174]; $p<0.001$), HOMA-IR (OR 2.020 [1.609-2.535]; $p<0.001$), and BMI (OR 1.108 [1.002-1.224]; $p=0.045$).

For the first time, catestatin levels (HR 0.486 [0.285 – 0.830]; $p=0.01$) were determined as an independent predictor of major cardiovascular complications of EH, as well as patient age (HR 1.087 [1.021 – 1.158]; $p=0.01$), EH duration (HR 1.064 [1.006 – 1.126]; $p=0.03$), presence of concomitant T2DM (HR 3.578 [1.102 – 11.619]; $p=0.03$), insulin (HR 1.049 [1.006 – 1.094]; $p=0.02$) and uric acid levels (HR 1.006 [1.001 – 1.012]; $p=0.02$), HOMA-IR index (HR 1.157 [1.023 – 1.309]; $p=0.02$) and left ventricular mass index (HR 1.028 [1.001 – 1.055]; $p=0.04$).

The dissertation has improved scientific data on the impact of concomitant T2DM on the course of EH, which is confirmed by higher levels of office systolic blood pressure and systolic blood pressure parameters based on the results of home blood pressure self-

monitoring. The comorbidity of EH and T2DM is also associated with lower quality of life due to physical and mental components of health.

Practical significance: the expediency of determining plasma catestatin and relaxin-2 levels in patients with EH in combination with T2DM to optimize the diagnosis of these diseases is substantiated; a questionnaire for a patient with EH was developed and the expediency of its use in addition to clinical, laboratory and instrumental investigation methods was substantiated for the purpose of additional data collection and self-assessment by the patient of his symptoms, risk factors, details of the medical history and life history; the expediency of conducting home blood pressure monitoring through self-monitoring of blood pressure indicators by patients has been proven, which is a component of self-management of EH and contributes to improving the control of the disease; the effectiveness of assessing the quality of life of patients using the SF-36 questionnaire in addition to clinical, laboratory and instrumental investigations was demonstrated, since quality of life indicators are an indirect indicator of the course of EH, especially in combination with T2DM.

The results of the dissertation research have been implemented in the clinical practice of health care institutions: the Department of Therapy of the Medical-Sanitary Base of JSC “Kharkiv Tractor Plant”, the Polyclinic Department and the Combined Department of the therapeutic profile of the MNPE “Slobozhanske hospital” of the Slobozhanske settlement council of the Chuhuiv district of the Kharkiv region, consultative-diagnostic and inpatient divisions of LLC “Medical center “Harmony KR”, MNPE “City Polyclinic No. 9” of the Kharkiv City Council.

The scientific results and practical recommendations of the dissertation have been implemented in the scientific and pedagogical process of the Department of General Practice - Family Medicine of Kharkiv National Medical University.

Key words: essential hypertension, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, obesity, catestatin, relaxin-2, blood pressure, insulin resistance, dyslipidemia, body mass index, cardiovascular complications, comorbidity, quality of life

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Панкова О.А., Корж О.М. Значення катестатину та релаксину-2 у діагностиці ремоделювання міокарда в пацієнтів із гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. *Український терапевтичний журнал*. 2023. № 4. С. 24–32. <http://doi.org/10.30978/UTJ2023-4-24> (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготовлено статтю до друку) Scopus
2. Панкова О.А., Корж О.М. Взаємозв'язки параметрів домашнього моніторингу артеріального тиску та рівнів катестатину і релаксину-2 у плазмі крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2023. №2Б. С. 103–110. <http://doi.org/internalmed2023.02b.103> (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготовлено статтю до друку)
3. Панкова О.А., Корж О.М. Роль катестатину і релаксину-2 у діагностиці гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу: результати спостереження упродовж 12 місяців. *Health and Education*. 2023. № 4. С. 49–57. <https://doi.org/10.32782/health-2023.4.8> (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготовлено статтю до друку)
4. Pankova O., Korzh O. Prognostic significance of catestatin in patients with primary hypertension and type 2 diabetes mellitus. *ScienceRise: Medical Science*. 2023. № 5 (56). С. 11–15. <http://doi.org/10.15587/2519-4798.2023.291591> (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготовлено статтю до друку)
5. Pankova O., Korzh O. Plasma catestatin levels are related to metabolic parameters in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Heart and Vessels*. 2024. Vol. 39(2). P. 144–159. <https://doi.org/10.1007/s00380-023-02318-w>

- (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготовлено статтю до друку) Scopus Q2, прирівнюється до двох наукових публікацій
6. Панкова О.А., Корж О.М. Якість життя пацієнтів з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу та її показники залежно від рівнів катестатину і релаксину-2 в плазмі крові. *Сімейна медицина. Європейські практики*. 2024. № 1. С. 67–74. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.1.2024.300459> (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготовлено статтю до друку) Scopus
 7. Pankova O., Korzh O. Significance of plasma relaxin-2 levels in patients with primary hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2024. <https://doi.org/10.1007/s10354-024-01035-x> (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготовлено статтю до друку) Scopus Q3, прирівнюється до двох наукових публікацій

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Панкова О.А. Патогенетична роль катестатину в розвитку та прогресуванні гіпертонічної хвороби. *Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоров'я світового співтовариства: матеріали міжнародної науково-практичної конференції*, м. Одеса, 19-20 лютого 2021 р. Одеса, 2021. С. 65-71. (Здобувачкою проведено пошук та вивчення літературних джерел, аналіз результатів, оформлення тез та представлення їх на науково-практичній конференції)
9. Панкова О. Роль релаксину-2 у регуляції вуглеводного обміну. *Актуальні питання біомедичних наук: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю до Всесвітнього дня анатомії*, м. Харків, 13 жовтня 2021 р. Харків, 2021. С. 113-115. (Здобувачкою проведено пошук та вивчення

літературних джерел, аналіз результатів, оформлення тез та представлення їх на науково-практичній конференції)

10. Панкова О. Релаксин-2 як один з провідних факторів модуляції метаболізму. *XXVI міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених: матеріали XXVI міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 11-12. (Здобувачкою проведено пошук та вивчення літературних джерел, аналіз результатів, оформлення тез та представлення їх на науково-практичній конференції)*
11. Панкова О. Катестатин як предиктор розвитку гіпертонічної хвороби. *XIX Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»*: тези доповідей XIX Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців, м. Харків, 15-16 грудня 2022 р. Харків, 2022. С. 246-248. (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та представлення їх на науково-практичній конференції)
12. Панкова О. Значення катестатину у діагностиці ліпідних порушень у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. *Фестиваль молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття»*: збірник тез Міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття», м. Харків, 13-15 лютого 2023 р. Харків, 2023. С. 105-107. (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та представлення їх на науково-практичній конференції)
13. Панкова О.А. Рівні катестатину у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, поєднаною з цукровим діабетом 2 типу, які отримують антигіпертензивну терапію. *Всеукраїнська науково-практична Internet-конференція з міжнародною участю, присвячена 30-річчю заснування кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ*: матеріали Всеукраїнської науково-практичної Internet-конференції з міжнародною участю, присвяченої 30-річчю

заснування кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ, м. Харків, 16-17 березня 2023 р. Харків, 2023. С. 78-80. (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та представлення їх на науково-практичній конференції)

14. Панкова О.А. Катестатин як маркер метаболічних порушень у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. *92-а науково-практична конференція студентів та молодих учених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації»*: тези доповідей 92-ї науково-практичної конференції студентів та молодих учених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації», м. Івано-Франківськ, 23-25 березня 2023 р. Івано-Франківськ, 2023. С. 170. (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та представлення їх на науково-практичній конференції)

15. Панкова О. Катестатин як предиктор дисглікемічних станів у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. *XXVII міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених*: матеріали XXVII міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, м. Тернопіль, 10-12 квітня 2023 р. Тернопіль, 2023. С. 14. (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та представлення їх на науково-практичній конференції)

16. Pankova O. The detection of relaxin-2 plasma concentrations in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus. *1st International conference for young scientists «Biomarkers of civilization diseases»*: Abstract book *1st International conference for young scientists «Biomarkers of civilization diseases»*, Bialystok, Poland, 21 April 2023. Bialystok, 2023. P. 11. (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та представлення їх на науково-практичній конференції)

17. Панкова О.А. Роль катестатину у діагностиці гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу. *XX Наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку-2023»*: матеріали XX Наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку-2023», м. Вінниця, 21-22 квітня 2023 р. Вінниця, 2023. С. 618-619. (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та представлення їх на науково-практичній конференції)
18. Pankova O, Korzh O. Catestatin is associated with the impairment of carbohydrate metabolism. *Endocrine Abstracts*. 25th European Congress of Endocrinology; (Istanbul, Turkey 13-16 May 2023). Istanbul 2023. Vol. 90. Art. P5. <https://doi.org/10.1530/endoabs.90.P5> (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та представлення їх на науково-практичній конференції)
19. Панкова О.А. Релаксин-2 у ранній діагностиці гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу. *XX Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»*: тези доповідей XX Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців, м. Харків, 25-26 травня 2023 р. Харків, 2023. С. 79-80. (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та представлення їх на науково-практичній конференції)
20. Панкова О.А., Корж О.М. Клініко-лабораторні характеристики популяції пацієнтів з гіпертонічною хворобою, поєднаною з цукровим діабетом 2-го типу, при виявленні плазмових рівнів релаксину-2. *XXIV Національний конгрес кардіологів України*: матеріали XXIV Національного конгресу кардіологів України, м. Київ, 19-22 вересня 2023 р. *Український кардіологічний журнал*, том 30, Додаток 1, 2023. С. 92. (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих

результатів, оформлення тез та представлення їх на науково-практичній конференції)

21. Pankova O., Korzh O. Plasma relaxin-2 concentrations are related to parameters of glucose homeostasis in patients with essential hypertension and type 2 diabetes. 59th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes: Hamburg, Germany, 2-6 October 2023. *Diabetologia*. 2023. Vol. 66(Suppl 1). Art. S255. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05969-6> (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та представлення їх на науково-практичній конференції)
22. Панкова О. Асоціації рівнів катестатину з розвитком серцево-судинних ускладнень гіпертонічної хвороби. *Фестиваль молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття»*: збірник тез Міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття», м. Харків, 15-17 січня 2024 р. Харків, 2024. С. 30–31. (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та представлення їх на науково-практичній конференції)

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації:

23. Панкова О.А. Катестатин як регулятор активності симпатичної нервової системи та його вплив на розвиток і прогресування гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2021. № 2 (42). С. 49-54. <https://doi.org/10.31071/promedosvity2021.02.049> (Здобувачкою проведено пошук та вивчення літературних джерел, аналіз результатів та підготовку статті до друку)
24. Панкова О.А. Релаксин-2 – перспективний біомаркер кардіометаболічних захворювань. *Міжнародний медичний журнал*. 2022. № 1 (109), Т. 28. С. 11-16. <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2022-1-2w> (Здобувачкою проведено пошук та

вивчення літературних джерел, аналіз результатів та підготовку статті до друку)

- 25.Панкова О.А. Роль катестатину у регуляції метаболічних розладів. *Медична наука України*. 2022. № 18 (2). С. 69-78. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2022.09> *(Здобувачкою проведено пошук та вивчення літературних джерел, аналіз результатів та підготовку статті до друку)*
- 26.Панкова О.А. Потенціал катестатину у діагностиці серцево-судинних захворювань: сучасні дані та перспективи. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2022. №2. С. 43-48. <https://doi.org/10.15407/internalmed2022.02.043> *(Здобувачкою проведено пошук та вивчення літературних джерел, аналіз результатів та підготовку статті до друку)*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	23
ВСТУП	28
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	38
1.1. Особливості патогенезу гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу: сучасний погляд на проблему	38
1.2. Патогенетична роль катестатину при гіпертонічній хворобі та цукровому діабеті 2 типу	43
1.3. Патогенетична роль релаксину-2 при гіпертонічній хворобі та цукровому діабеті 2 типу	64
Висновки до розділу 1	76
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	79
2.1. Дизайн дослідження	79
2.2. Клініко-анамнестична та лабораторно-інструментальна характеристика обстежених пацієнтів	81
2.3. Методи дослідження	89
2.3.1. Загальноклінічні методи дослідження	90
2.3.2. Лабораторні методи дослідження	91
2.3.3. Інструментальні методи дослідження	93
2.3.4. Анкетування	94
2.3.5. Домашній самомоніторинг артеріального тиску	95
2.3.6. Моніторинг розвитку серйозних серцево-судинних ускладнень упродовж 12 місяців спостереження	96
2.3.7. Методи статистичного аналізу результатів дослідження	96
Висновки до розділу 2	97
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ	102

ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ	
Висновки до розділу 3	109
РОЗДІЛ 4. РІВНІ КАТЕСТАТИНУ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ З КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИМИ, ЛАБОРАТОРНИМИ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИМИ ПАРАМЕТРАМИ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ	111
Висновки до розділу 4	121
РОЗДІЛ 5. РІВНІ РЕЛАКСИНУ-2 ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ З КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИМИ, ЛАБОРАТОРНИМИ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИМИ ПАРАМЕТРАМИ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ	125
Висновки до розділу 5	136
РОЗДІЛ 6. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМЕТРІВ ДОМАШНЬОГО МОНІТОРИНГУ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ З РІВНЯМИ КАТЕСТАТИНУ І РЕЛАКСИНУ-2 У ПЛАЗМІ КРОВІ	139
Висновки до розділу 6	144
РОЗДІЛ 7. ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ КАТЕСТАТИНУ ТА РЕЛАКСИНУ-2 У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ	146
7.1. Фактори ризику серцево-судинних ускладнень гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу	146
7.2. Фактори ризику порушення метаболізму глюкози у пацієнтів з гіпертонічною хворобою	150

7.3. Взаємозв'язок між рівнями катестатину та релаксину-2 у плазмі крові у учасників дослідження	151
Висновки до розділу 7	151
РОЗДІЛ 8. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	153
ВИСНОВКИ	172
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	175
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	176
ДОДАТКИ	232

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

арГПП-1 – агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1

АТ – артеріальний тиск

АТ II – ангіотензин II

АФК – активні форми кисню

БКК – блокатори кальцієвих каналів

БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II

ВР – відношення ризиків

ВТСЛШ – відносна товщина стінки лівого шлуночка

ВШ – відношення шансів

ГАМК – γ -аміномасляна кислота

ГІМ – гострий інфаркт міокарда

ГМЛШ – гіпертрофія міокарда лівого шлуночка

ГСН – гостра серцева недостатність

ГХ – гіпертонічна хвороба

ГЦД – гестаційний цукровий діабет

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДАТв – середній діастолічний артеріальний тиск ввечері

ДАТр – середній діастолічний артеріальний тиск вранці

ДІ – довірчий інтервал

ЕКГ – електрокардіографія

ЕТ-1 – ендотелін-1

ЕхоКГ – ехокардіографія

ЗСЛШ – задня стінка лівого шлуночка

іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту

іКДО – індекс кінцево-діастолічного об'єму

іКСО – індекс кінцево-систолічного об'єму

ІЛ-1 β – інтерлейкін-1, бета

ІЛ-6 – інтерлейкін-6

іММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ – індекс маси тіла
іНЗКТГ-2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу
іОЛП – індекс об'єму лівого передсердя
ІР – інсулінорезистентність
іУО – індекс ударного об'єму
ІФН- γ – інтерферон гамма
ІХС – ішемічна хвороба серця
КА – коефіцієнт атерогенності
КДО – кінцево-діастолічний об'єм
КДР – кінцево-діастолічний розмір
КСО – кінцево-сistolічний об'єм
КСР – кінцево-сistolічного розмір
КТС – катестатин
ЛП – ліве передсердя
ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності
ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності
ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності
ЛШ – лівий шлуночок
ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка
ММП-2 – матриксна металопротеїназа-2
ММП-9 – матриксна металопротеїназа-9
МШП – міжшлуночкова перегородка
нАХР – нейрональний ацетилхоліновий рецептор
НС – нестабільна стенокардія
ОЛП – об'єм лівого передсердя
ОТ/ОС – відношення окружності талії до окружності стегон
ПП – праве передсердя
ПШТ – площа поверхні тіла
ПрАТ – приватне акціонерне товариство

ПСТ - панкреастатин
ПШ – правий шлуночок
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РЛН-2 – релаксин-2
рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації
САТ – систолічний артеріальний тиск
САТв – середній систолічний артеріальний тиск ввечері
САТр – середній систолічний артеріальний тиск вранці
сДАТ – середній діастолічний артеріальний тиск
СН – серцева недостатність
СНС – симпатична нервова система
СОАС – синдром обструктивного апное сну
сПАТ – середній пульсовий артеріальний тиск
СРЛН – серелаксин
сСАТ – середній систолічний артеріальний тиск
ССЗ – серцево-судинні захворювання
ТГ – тригліцериди
ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії
УО – ударний об'єм
ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка
ФК – функціональний клас
ФНП- α – фактор некрозу пухлини альфа
ФП – фібриляція передсердь
ХГА – хромогранін А
ХС – холестерин
ХСН – хронічна серцева недостатність
ХХН – хронічна хвороба нирок
ЦД1т – цукровий діабет 1 типу
ЦД2т – цукровий діабет 2 типу
ЧСС – частота серцевих скорочень

ЯЖ – якість життя

±ДАТ – різниця між мінімальним та максимальним рівнем діастолічного артеріального тиску

±САТ – різниця між мінімальним та максимальним рівнем систолічного артеріального тиску

ΔДАТ – різниця між рівнями діастолічного артеріального тиску вранці та ввечері

ΔСАТ – різниця між рівнями систолічного артеріального тиску вранці та ввечері

Akt – протеїнкіназа B

АМРК – аденозинмонофосфат-регульована протеїнкіназа

ANOVA – односторонній дисперсійний аналіз

bFGF – фактор росту фібробластів

BP – інтенсивність болю (Bodily pain)

cGMP – циклічний гуанозинмонофосфат

dДАТ – середньоквадратичне відхилення діастолічного артеріального тиску

dСАТ – середньоквадратичне відхилення систолічного артеріального тиску

eNOS – ендотеліальна синтаза оксиду азоту

ERK – позаклітинна сигнал-регульована кіназа

GH – загальний стан здоров'я (General Health)

HbA1c – глікований гемоглобін

HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

JNK – c-Jun N-кінцева кіназа

MAPK – мітоген-активована протеїнкіназа

MCS – сумарний психічний компонент здоров'я (Mental Component Summary)

MH – психічне здоров'я (Mental Health)

NF-κB – ядерний фактор-каппа B

NO – оксид азоту

PCS – сумарний фізичний компонент здоров'я (Physical Component Summary)

PF – фізичне функціонування (Physical Functioning)

PI3K – фосфоінозитид-3-кіназа

RE – рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (Role-Emotional);

RP – рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (Role-Physical)

SERCA2a – саркоендоплазматичний ретикулум Ca²⁺-АТФаза

SF – соціальне функціонування (Social Functioning)

VCAM-1 – судинна молекула клітинної адгезії-1

VEGF – ендотеліальний фактор росту судин

VT – життєва активність (Vitality)

ВСТУП

Актуальність теми

Гіпертонічна хвороба (ГХ) та цукровий діабет 2 типу (ЦД2т) є одними з найбільш розповсюджених неінфекційних захворювань в світі.

Підвищений рівень артеріального тиску (АТ) є важливою медичною проблемою сьогодення. Близько 30-45% дорослого населення страждають на підвищений АТ, що особливо спостерігається у осіб старших вікових груп, зокрема близько 60% осіб старше 60 років мають артеріальну гіпертензію (АГ) [1]. Сучасний спосіб життя, зокрема недостатня фізична активність, незбалансоване харчування та підвищений рівень стресу, сприяють розвитку факторів ризику АГ, таких як надмірна вага та ожиріння, що дозволяє прогнозувати підвищення захворюваності на ГХ [2].

Розповсюдженість ГХ у світовій популяції складає більше 1,4 млрд. чол., причому лише близько 14% досягають цільових рівнів АТ [3]. Останні десятиліття характеризуються прогресуючим збільшенням рівня захворюваності на ГХ, зокрема з 650 млн. у 1990 році до 1,3 млрд. у 2019 році та близько 1,4 млрд. у 2021 році. Недостатній контроль ГХ призводить до розвитку таких серйозних ускладнень, як ішемічний інсульт, гострий інфаркт міокарда (ГІМ), ішемічна хвороба серця (ІХС), серцева недостатність (СН) та підвищення смертності з серцево-судинних причин [3, 4].

ГХ є серйозною проблемою охорони здоров'я, оскільки підвищений АТ є провідним фактором ризику підвищення загальної смертності, який призвів до близько 10,8 млн. смертей у 2019 році, що склало 19,2% від загальної смертності [5].

Багато модифікованих факторів ризику впливають на рівень смертності з серцево-судинних причин, особливо забруднене повітря, дисліпідемія, паління, гіперглікемія, високий індекс маси тіла (ІМТ), низька фізична активність, але провідним фактором ризику є підвищений АТ [6, 7, 8].

Шкідливий вплив високого АТ посилюється за наявності додаткових метаболічних факторів ризику. ЦД2т є одним із найпоширеніших супутніх захворювань ГХ та потужним фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) [9]. Розповсюдженість ЦД2т досягла 483,3 млн. у 2021 році [10]. Понад дві третини пацієнтів із ЦД2т мають ГХ, і дана коморбідність підвищує ризик мікро- та макросудинних ускладнень [11, 12] і розвитку ССЗ [13].

Підвищений рівень глюкози крові натщесерце також є одним з провідних факторів ризику збільшення смертності, поступаючись за значенням лише підвищеному АТ і дієтичним ризикам, та призвів до розвитку 6,23 млн. смертей у 2019 році (11,5%). Крім того, підвищений АТ та глюкоза крові займають провідні місця у структурі факторів, що впливають на кількість років з поправкою на інвалідність, особливо у пацієнтів старших вікових груп, оскільки можуть призводити до розвитку серцево-судинних ускладнень та хронічної хвороби нирок (ХХН) [5].

Прогресування ГХ та ЦД2т призводить до ураження органів-мішеней і є фактором ризику кардіоваскулярних захворювань, які погіршують якість життя (ЯЖ) пацієнтів, призводять до інвалідизації і є найбільш розповсюдженою причиною смертності від неінфекційних захворювань [7].

ССЗ є широко розповсюдженими захворюваннями та займають провідні місця в структурі загальної смертності у світовій популяції, з тенденцією до зростання: є причиною 12,1 мільйона смертей у 1990 році, 17,86 мільйона у 2019 та 20,5 мільйона у 2021 році, що становить третину від загальної смертності населення світу [6, 7, 8]. Слід зазначити, що ІХС та ішемічний інсульт є причиною 85% усіх смертей від ССЗ у всьому світі. ІХС та ішемічний інсульт є провідними причинами смертності у загальносвітовій популяції, досягнувши 8,89 млн. та 6,19 млн. відповідно у 2019 році, що склало 16% та 11,2% від загальної смертності [7].

Отже, ГХ та ЦД2т є факторами ризику ССЗ [14]. Перебіг ГХ пов'язаний з прогнозом розвитку ССЗ та рівнем загальної смертності та смертності з серцево-судинних причин [15, 16].

Таким чином, своєчасна діагностика та достатній контроль ГХ, особливо у поєднанні з ЦД2т, і досягнення «цільових» показників АТ можуть запобігати розвитку серйозних серцево-судинних подій і ХХН та сприяти зниженню рівня смертності з серцево-судинних причин [17].

ГХ та ЦД2т характеризуються мультифакторним етіопатогенезом. Для ГХ характерно наявність генетичної схильності, дисрегуляція симпатичної нервової системи (СНС) та гіперактивація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), порушення вазодилатації та підвищення артеріальної жорсткості, затримка надлишкового натрію в організмі, прозапальні зміни та порушення імунної регуляції [18, 19, 20]. Коморбідність ГХ та ЦД2т певним чином обумовлена спільними патогенетичними шляхами, що сприяє прискореному розвитку захворювань та їх ускладнень [9]. Слід відзначити такі спільні ланки патогенезу, як гіперактивація СНС та РААС, інсулінорезистентність (ІР), затримка натрію в організмі, ендотеліальна дисфункція та окислювальний стрес, метазапалення та підвищена імунна відповідь [21].

Широка розповсюдженість ГХ та ЦД2т і підвищення ризику інвалідизації та смертності пацієнтів обумовлюють пошук нових діагностичних підходів, як з метою своєчасної діагностики захворювань, так і прогнозу щодо розвитку ускладнень.

Катестатин (КТС) є дериватом глікопротеїну хромограніну А (ХГА) та виявляє потужну антиадренергічну дію за рахунок пригнічення секреції та активності катехоламінів, проте має широкий спектр й інших біологічних ефектів, зокрема вазодилатуючий ефект шляхом стимуляції вивільнення гістаміну та підвищення біодоступності оксиду азоту (NO) і пригнічення активності ендотеліну-1 (ЕТ-1), антифібротичний та протизапальний ефекти, антиоксидантну активність та зменшення проявів ендотеліальної дисфункції, завдяки чому сприяє зменшенню жорсткості судинної стінки та покращує функціональну активність міокарда [22], що обумовлює його залучення до патогенезу ГХ та дозволяє розглядати його як маркер ГХ. КТС також залучений до регуляції обміну інсуліну та ліпідів і бере участь у патогенезі ожиріння та атеросклерозу [23], таким чином,

кардіопротекторні та метаболічні ефекти КТС дозволяють розглядати його як маркер серцево-судинних [22] та кардіометаболічних захворювань [23].

Релаксин-2 (РЛН-2) є інсуліноподібним пептидом, який вперше був ідентифікований у жовтому тілі яєчника та тривалий час розглядався як репродуктивний гормон, проте має широку експресію в різних тканинах, включаючи серцево-судинну систему [24]. Серцево-судинні захворювання призводять до підвищеної експресії мРНК РЛН-2 кардіоміоцитами [25]. Широкий спектр біологічних ефектів РЛН-2 включає судинорозширювальний ефект за рахунок підвищення біодоступності NO та пригнічення активності ангіотензину II (АТ II), протизапальну дію за рахунок інгібування секреції прозапальних цитокінів та зменшення запальної клітинної інфільтрації, антифібротичний ефект, впливаючи на екстрацелюлярний матрикс, обмін колагену і проліферацію фібробластів, антигіпертрофічну, антиоксидантну та антиапоптичну дії, метаболічний ефект, у тому числі і участь у передачі сигналів інсуліну та ліпідному обміні, що визначає його серцево-судинні та метаболічні захисні властивості та діагностичний потенціал при серцево-судинних і кардіометаболічних захворюваннях, зокрема ГХ і ЦД2т [24, 26, 27, 28].

Усе вищевказане викликає необхідність подальшого вивчення даного питання та обумовлює актуальність даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Виконання дисертаційної роботи розпочато на кафедрі загальної практики-сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти в межах науково-дослідної роботи «Оптимізація профілактики серцево-судинних захворювань в практиці сімейного лікаря» (реєстраційний номер №0117U000592). Дисертаційна робота продовжена та виконана на кафедрі загальної практики – сімейної медицини Харківського національного медичного університету відповідно до плану науково-дослідної роботи «Оптимізація ранньої діагностики гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу» (реєстраційний номер № 0123U103117).

Мета дослідження: оптимізація діагностики ГХ, поєднаної з ЦД2т, шляхом вивчення у даної категорії пацієнтів показників КТС та РЛН-2 і встановлення закономірностей відповідності їх рівнів тяжкості перебігу даних захворювань, а також прогностичного потенціалу даних маркерів.

Завдання дослідження:

1. Дослідити особливості клінічних, лабораторних, електрокардіографічних і ехокардіографічних показників та параметрів ЯЖ у пацієнтів з ГХ залежно від наявності супутнього ЦД2т.

2. Визначити рівні КТС та РЛН-2 у плазмі крові у пацієнтів з ГХ та у контрольної групи (практично здорових добровольців).

3. Дослідити рівні КТС та РЛН-2 у пацієнтів з ГХ залежно від наявності супутнього ЦД2т.

4. Вивчити взаємозв'язки між рівнями КТС та РЛН-2 у плазмі крові та рівнями АТ, антропометричними параметрами, показниками вуглеводного та ліпідного обмінів і показниками електрокардіографічного та ехокардіографічного досліджень у даної категорії пацієнтів.

5. Встановити прогностичний потенціал КТС та РЛН-2 у пацієнтів з ГХ, поєднаної з ЦД2т, на основі масиву отриманих даних.

Об'єкт дослідження: ГХ у поєднанні з ЦД2т.

Предмет дослідження: рівні КТС, РЛН-2, антропометричні параметри, показники гемодинаміки, вуглеводного та ліпідного обмінів, електрокардіографічні та ехокардіографічні параметри, показники ЯЖ.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні (біохімічні, імуноферментні), інструментальні методи, метод анкетування, спостереження, аналітико-статистичні методи.

Наукова новизна

У роботі визначено клініко-патогенетичне значення КТС та РЛН-2 у пацієнтів з ГХ та ЦД2т.

Вперше встановлено зниження рівнів КТС та РЛН-2 у плазмі крові у пацієнтів з ГХ та супутнім ЦД2т порівняно з пацієнтами з ГХ без ЦД2т.

Вперше досліджено взаємозв'язки рівнів КТС та РЛН-2 з параметрами домашнього самомоніторингу АТ і встановлено кореляційні зв'язки рівнів КТС та параметрів АТ, проте асоціації рівнів РЛН-2 з даними параметрами виявлено лише у підгрупі з рівнями РЛН-2 \geq 4,69 пг/мл.

Вперше встановлено позитивний кореляційний зв'язок рівнів КТС та РЛН-2 у плазмі крові.

Вперше досліджено показники параметрів ЯЖ пацієнтів залежно від рівнів КТС і РЛН-2 та встановлено, що нижчі показники КТС та рівні РЛН-2 \geq 4,69 пг/мл супроводжуються гіршими показниками ЯЖ пацієнтів.

Вперше досліджено взаємозв'язки рівнів КТС та РЛН-2 з параметрами електрокардіографічного дослідження та встановлено кореляційні зв'язки рівнів КТС з електрокардіографічними ознаками гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГМЛШ) і рівнів РЛН-2 – з дисперсією інтервалу QT.

Розроблено опитувальник пацієнта з ГХ та оцінено його результати у пацієнтів з ГХ, визначено особливості результатів опитувальника залежно від наявності супутнього ЦД2т та рівнів КТС і РЛН-2. У пацієнтів з ГХ встановлено вищі результати даного опитувальника, з тенденцією до більш високих результатів при коморбідності ГХ з ЦД2т. Виявлено вищі показники опитувальника пацієнта з ГХ у пацієнтів, які мають нижчі показники КТС та рівні РЛН-2 \geq 4,69 пг/мл у плазмі крові.

Вперше визначено, що рівні КТС та РЛН-2 можуть виступати значущими предикторами порушення метаболізму глюкози у пацієнтів з ГХ.

Вперше визначено, що рівні КТС можуть розглядатися предикторами серйозних серцево-судинних ускладнень ГХ.

Удосконалено наукові дані щодо особливостей клініко-анамнестичних, лабораторних, електрокардіографічних та ехокардіографічних параметрів та параметрів ЯЖ пацієнтів з ГХ залежно від наявності супутнього ЦД2т.

Удосконалено наукові дані щодо метаболізму КТС і РЛН-2 у пацієнтів з ГХ та асоціацій показників КТС та РЛН-2 з клініко-анамнестичними параметрами,

лабораторними показниками, у тому числі параметрами вуглеводного і ліпідного обмінів, та параметрами ехокардіографічного дослідження.

Практичне значення отриманих результатів

Обґрунтовано доцільність визначення рівнів КТС та РЛН-2 у плазмі крові у пацієнтів з ГХ у поєднанні з ЦД2т з метою оптимізації діагностики даних захворювань.

Розроблено опитувальник пацієнта з ГХ та обґрунтовано доцільність його застосування додатково до клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження з метою додаткового збору даних та самооцінки пацієнтом наявних у нього симптомів, факторів ризику, особливостей історії захворювання та життя.

Доведено доцільність проведення домашнього моніторингу АТ шляхом самомоніторингу показників АТ пацієнтами, що є компонентом селф-менеджменту ГХ та сприяє підвищенню контролю захворювання.

Продемонстровано ефективність проведення оцінки ЯЖ пацієнтів за допомогою опитувальника SF-36 додатково до клінічного, лабораторного та інструментального обстеження, оскільки показники ЯЖ є непрямим індикатором перебігу ГХ, особливо у поєднанні з ЦД2т.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в практичну діяльність закладів охорони здоров'я: терапевтичне відділення медико-санітарної частини ПрАТ «Харківський тракторний завод», поліклінічне відділення та об'єднане відділення терапевтичного профілю КНП «Слобожанська лікарня» Слобожанської селищної ради Чугуївського району Харківської області, консультативно-діагностичний та стаціонарний підрозділи ТОВ «Медичний центр «Гармонія КР», КНП «Міська поліклініка №9» Харківської міської ради.

Наукові результати та практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджено в науково-педагогічний процес кафедри загальної практики-сімейної медицини Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача

Здобувачка особисто визначила напрямок дослідження, обґрунтувала актуальність роботи, сформулювала мету і завдання дослідження, провела

патентно-інформаційний пошук і аналіз сучасної наукової літератури, розробила методологію дослідження. Здобувачка розробила протокол дослідження, визначила критерії включення та виключення у дослідження. Здобувачка здійснила відбір пацієнтів для участі у дослідженні, сформувала групи учасників дослідження, провела комплексне клінічне обстеження учасників дослідження. Здобувачка оформила первинну медичну документацію, сформувала електронну базу даних дослідження, здійснила статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів. Дисертанткою підготовлено до друку наукові статті і тези й опубліковано основні отримані результати у наукових працях та представлено і обговорено на науково-практичних конференціях. Здобувачка самостійно сформулювала основні положення дисертаційної роботи, обґрунтувала висновки, розробила практичні рекомендації. Здобувачка забезпечила впровадження результатів дисертаційної роботи в практичну роботу закладів охорони здоров'я та навчальний процес. Здобувачка оформила дисертаційну роботу для публічного захисту.

Апробація результатів дисертаційної роботи

Основні результати дисертаційної роботи представлено та обговорено на наступних науково-практичних заходах: міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоров'я світового співтовариства» (м. Одеса, 19-20 лютого 2021 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю до Всесвітнього дня анатомії «Актуальні питання біомедичних наук» (м. Харків, 13 жовтня 2021 р.); XXVI міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 р.); XIX Міжнародній науковій конференції студентів, молодих вчених та фахівців (м. Харків, 15-16 грудня 2022 р.); міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (м. Харків, 13-15 лютого 2023 р.); Всеукраїнській науково-практичній Internet-конференції з міжнародною участю, присвяченій 30-річчю заснування кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ (м. Харків, 16-17 березня 2023 р.); 92-ій науково-практичній конференції студентів та молодих учених із міжнародною

участю «Інновації в медицині та фармації» (м. Івано-Франківськ, 23-25 березня 2023 р.); XXVII міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 10-12 квітня 2023 р.); науково-практичній конференції 1st International conference for young scientists «Biomarkers of civilization diseases» (м. Білосток, Польща, 21 квітня 2023); XX Науковій конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку-2023» (м. Вінниця, 21-22 квітня 2023 р.); конгресі Європейського товариства ендокринологів «25th European Congress of Endocrinology» (м. Стамбул, Туреччина, 13-16 травня 2023); XX Міжнародній науковій конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (м. Харків, 25-26 травня 2023 р.); XXIV Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 19-22 вересня 2023 р.); конгресі Європейської асоціації з вивчення діабету «59th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes» (м. Гамбург, Німеччина, 2-6 жовтня 2023); конгресі Міжнародної федерації діабету «IDF Virtual Congress 2023» (4-7 грудня 2023 р.); Міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (м. Харків, 15-17 січня 2024 р.).

Публікації

За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 28 наукових праць: з них 11 статей (4 статті – у моноавторстві; 4 статті – у періодичних наукових виданнях, які індексовані у міжнародній наукометричній базі даних Scopus), зокрема 9 статей – у наукових фахових виданнях України (категорія «Б») та 2 статті – у закордонних періодичних наукових виданнях: Heart and Vessels (Японія), яке індексоване у міжнародній наукометричній базі даних Scopus (Q2), стаття прирівнюється до двох наукових публікацій; Wiener Medizinische Wochenschrift (Австрія), яке індексоване у міжнародній наукометричній базі даних Scopus (Q3), стаття прирівнюється до двох наукових публікацій. Опубліковано 15 тез доповідей, з яких 3 – участь у закордонних заходах, причому 1 публікація – у періодичному науковому виданні, яке індексоване у міжнародній наукометричній базі даних Scopus (Q1).

Структура і обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 262 сторінках друкованого тексту. Дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Список використаних джерел складається з 389 джерел (2 кирилицею, 387 латиницею) та займає 56 сторінок. Робота містить 17 рисунків та 35 таблиць.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ГІПЕРТОНІЧНОЇ
ХВОРОБИ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Особливості патогенезу гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу: сучасний погляд на проблему

ГХ та ЦД2т є мультифакторними захворюваннями, без чітко встановленого етіологічного чиннику розвитку захворювання, які представлені як генетичними факторами, так і факторами, що підлягають модифікації, у зв'язку з чим питання їх патогенезу викликає особливий науковий інтерес.

Коморбідність ГХ та ЦД2т є серйозною медичною проблемою, оскільки дані захворювання є провідними факторами ризику ССЗ [14]. З іншого боку, дані захворювання характеризуються спільними ланками патогенезу, що обумовлює двосторонній зв'язок даних захворювань, оскільки, з одного боку, ЦД2т є фактором ризику для ГХ, а з іншого боку, ГХ може сприяти розвитку ЦД2т [29].

ГХ характеризується наявністю широкого кола патогенетичних механізмів розвитку та прогресування даного захворювання, в першу чергу генетичною схильністю, яка здійснює регуляцію інших механізмів ГХ, зокрема ниркового, нейрогенного, судинного, ендокринного та інших. Серед даних механізмів особливу увагу слід приділити гіперактивації СНС, наслідком якої є підвищення секреції та вивільнення катехоламінів, що обумовлює такі патофізіологічні зміни роботи серцево-судинної системи, як збільшення частоти серцевих скорочень, серцевого викиду і периферичного опору, які є ключовими патогенетичними ланками ГХ [18, 30, 31]. Підвищення активності СНС також асоційоване з імунними механізмами, які відіграють важливу роль у патофізіології ГХ, зокрема за рахунок активації макрофагів та імунокомпетентних клітин, таким чином опосередковуючи розвиток прозапальних станів [20]. В той же час, гіперактивація СНС провокує розвиток ІР [32], таким чином, з одного боку, сприяє виникненню ЦД2т [33], а з іншого боку, ІР сприяє підвищенню АТ. Також слід відзначити нирковий механізм, пов'язаний з нездатністю нирок вивільняти надлишковий

натрій, що обумовлений надмірним споживанням солі, та гормональний механізм, що включає в себе гіперактивацію РААС, а також судинні механізми, зокрема ендотеліальну дисфункцію та порушення обміну NO. Слід підкреслити роль IP та ожиріння, які обумовлюють розвиток прозапальних станів, та наявність синдрому обструктивного апное сну (СОАС), що характеризується прозапальним і гіпоксичним станом та гіперактивацією СНС, а також значення обміну сечової кислоти та вітаміну D. Також слід відзначити гендерні відмінності та вплив расових, етнічних й екологічних факторів на розвиток та перебіг ГХ [18].

Розвиток ЦД2т обумовлений комбінацією двох патогенетичних ланок: порушенням секреції інсуліну β -клітинами острівців підшлункової залози та розвитком IP, що полягає у нездатності адекватно відповідати на метаболічну дію інсуліну чутливих до нього тканин, в першу чергу скелетних м'язів, печінки та жирової тканини [34]. IP характеризується порушенням біологічних ефектів інсуліну щодо регуляції обміну глюкози, що призводить до гіперглікемії. Ожиріння є потужним фактором ризику ЦД2т та провокує розвиток IP за рахунок прозапальних механізмів, опосередкованих підвищеним рівнем вільних жирних кислот та адипокіновим дисбалансом. Іншими ланками патогенезу ЦД2т є порушення імунної регуляції та зміни кишкової мікробіоти [34].

Спільними патогенетичними механізмами ГХ та ЦД2т є надмірна активація СНС та РААС, запалення та підвищена імунна відповідь, IP, окислювальний стрес, ендотеліальна дисфункція та затримка натрію в організмі [21, 29, 35].

Гіперактивація СНС є потужним патофізіологічним шляхом ГХ і ЦД2т [18, 33], що призводить до серцево-судинних і метаболічних ефектів, оскільки СНС регулює гомеостаз, з одного боку, шляхом збільшення серцевого викиду, частоти серцевих скорочень (ЧСС) і вазоконстрикції периферичних судин за рахунок відповіді на активацію барорецепторів, а з іншого боку, за рахунок стимуляції глюконеогенезу в печінці та пригнічення секреції інсуліну β -клітинами острівців Лангерганса [36, 37]. Сучасний спосіб життя людини супроводжується підвищеним рівнем хронічного психічного стресу, що часто пов'язаний з фізіологічними та

психологічними порушеннями та може опосередковано приводити до розвитку ГХ та ЦД2т [33] за рахунок підвищення активності СНС.

Гіперінсулінемія стимулює активність РААС та підвищує екскрецію реніну, збільшуючи периферичний судинний опір, за рахунок чого призводить до підвищення АТ [21]. З іншого боку, АТ II знижує чутливість скелетних м'язів до інсуліну, оскільки впливає на внутрішньоклітинний сигнальний шлях інсуліну та опосередковане інсуліном поглинання глюкози [38]. АТ II також сприяє порушенню передачі інсулінового сигналу через утворення активних форм кисню (АФК), що обумовлює розвиток метазапалення [39]. Блокада рецепторів АТ II сприяє підвищенню секреції інсуліну β -клітинами підшлункової залози та підвищує толерантність до глюкози, що пов'язано зі зниженою активацією рецепторів ангіотензину 1 типу підшлункової залози та посиленням сигналізації глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) [40]. Крім того, блокування рецепторів АТ II сприяє підвищенню чутливості до інсуліну за рахунок зменшення внутрішньоклітинного перевантаження Ca^{2+} і накопичення ліпідів шляхом нормалізації надходження Ca^{2+} у клітини, що опосередковано впливом на кальцієві SOC-канали, сприяючи стимулюванню інсуліном мембранної локалізації протеїнкінази В (Akt), яка є однією з ключових молекул у сигналізації інсуліну, та посилення її фосфорилування, що, таким чином, пом'якшує порушення сигналізації інсуліну [41]. Блокатори рецепторів АТ II (БРА) також сприяють підвищенню чутливості до інсуліну за рахунок пригнічення стресу ендоплазматичного ретикулуму шляхом активації сигнального шляху аденозинмонофосфат-регульованої протеїнкінази (АМРК) [42].

Гіперінсулінемія стимулює синтез ліпідів в жировій тканині та гальмує їх мобілізацію, що сприяє прогресуванню ожиріння [9]. Ожиріння є потужним фактором, що пов'язує ІР та підвищений АТ, оскільки є значимим фактором ризику ГХ та ЦД2т [21, 35].

ІР обумовлює підвищення реабсорбції натрію в проксимальних ниркових каналцях за рахунок підвищення активності натрій-калієвої аденозинтрифосфатази, що призводить до підвищення АТ [9, 43, 44]. Інсулін

стимулює абсорбцію натрію в проксимальних каналцях за рахунок підвищення активності котранспортера 1 бікарбонату натрію (NBCe1) через сигнальний шлях інсулін/ субстрат 2 інсулінового рецептора (IRS2)/ фосфоінозитид-3-кіназа (PI3K)/ ізоформа 2 протеїнкінази B (Akt2)/ комплекс 2 мішені рапаміцину ссавців (mTORC2) [45, 46].

Гіперінсулінемія стимулює проліферацію ендотеліальних клітин за рахунок стимуляції сигнального шляху росту ендотеліальних клітин, а також розвиток запалення та окислювального стресу, що викликає ремоделювання та збільшення жорсткості судин [35]. Даний ефект підтверджений і результатами клінічних досліджень, зокрема у пацієнтів з ГХ та ЦД2т відзначається вища жорсткість артерії, ніж у пацієнтів з ГХ без порушень вуглеводного обміну, як у стані спокою, так і внаслідок фізичного навантаження [47].

IP також сприяє розвитку атеросклерозу та ендотеліальної дисфункції за рахунок порушення сигнальних шляхів інсуліну в ендотеліальних клітинах, що проявляється як порушенням вазодилатації, зокрема за рахунок зниження біодоступності NO, що пов'язано з порушенням сигнального шляху IRS/PI3K/Akt/eNOS/NO, і підвищенням активності ET-1, так і збільшенням атеросклеротичних уражень, що опосередковано підвищенням адгезії лейкоцитів за рахунок підвищення активності судинної молекули клітинної адгезії-1 (VCAM-1) [48, 49].

Слід відзначити, що на початкових стадіях розвитку ЦД2т провідними механізмами, які обумовлюють підвищення АТ, є стимулюючий вплив гіперінсулінемії на реабсорбцію натрію нирковими каналцями та підвищення об'єму циркулюючої рідини внаслідок гіперосмолярності, обумовленої гіперглікемією. Крім того, ще на ранніх стадіях ГХ гіперінсулінемія та гіперглікемія приймають участь в ремоделюванні судин та підвищенні жорсткості судин, певним чином за рахунок стимуляції сигнального шляху росту ендотеліальних клітин, призводячи до їх проліферації, що викликає підвищення периферичного судинного опору [9, 35]. Подальше прогресування ЦД2т призводить до втрати частини β -клітин підшлункової залози та зменшення рівня

інсуліну, що супроводжується зменшенням реабсорбції натрію. На даному етапі розвитку ЦД2т провідним механізмом прогресування ГХ є підвищений судинний периферичний опір, оскільки збільшення об'єму циркулюючої крові є стабільним патогенетичним механізмом, обумовленим підвищеною осмолярністю внаслідок гіперглікемії [9, 50].

Зниження АТ у пацієнтів з ЦД2т асоційовано зі зменшеннями ризику розвитку ускладнень, у тому числі і серйозних серцево-судинних подій [51, 52], у зв'язку з чим необхідно приділяти підвищену увагу питанню адекватного індивідуалізованого контролю АТ. «Цільовим» рівнем систолічного АТ (САТ) у пацієнтів з ЦД2т є показник 130 мм рт.ст. або <130 мм рт.ст. у випадку резистентної АГ чи особливо високого ризику цереброваскулярних подій, проте не менше, ніж 120 мм рт.ст. [53, 54].

Результати дослідження SPRINT продемонстрували підвищення ризику порушення обміну глюкози та розвитку ЦД2т у пацієнтів з ГХ, які не мали порушень вуглеводного обміну, при застосуванні стратегії інтенсивної гіпотензивної терапії («цільовий» показник САТ<120 мм рт.ст.) [55]. Застосування даної стратегії у пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози супроводжувалось помірним підвищенням ризику ЦД2т, проте у даній популяції різниця була статистично не значимою [56].

Менеджмент ГХ включає в себе комбінацію як немедикаментозних методів, зокрема модифікацію способу життя та нормалізацію ваги тіла, так і фармакотерапії, причому у пацієнтів з супутнім ЦД2т слід надавати перевагу інгібіторами РААС, зокрема інгібіторам ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) та БРА, з огляду на їх кардіопротекторні та нефропротекторні властивості, враховуючи підвищений ризик ускладнень при коморбідності ГХ та ЦД2т [54]. З іншого боку, гіпотензивні ефекти виявляють і цукрознижувальні засоби, зокрема агоністи рецепторів ГПП-1 (арГПП-1) та інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2) [52, 57].

1.2. Патогенетична роль катестатину при гіпертонічній хворобі та цукровому діабеті 2 типу

КТС є катіонним нейропептидом, що утворюється в результаті протеолітичного розпаду його попередника глікопротеїну ХГА [58] внаслідок впливу протеолітичних ендопротеаз, таких як прогормон конвертаза 1 і 2, фурин [59], тіол протеаза [60], катепсин L [61], плазмін [62, 63], тромбін [64], калікреїн [65], і відщеплення COOH-кінцевої ділянки ХГА [60, 64].

ХГА разом з катехоламінами, іншими нейропептидами, АТФ та іонами кальцію зберігається в секреторних гранулах хромафінних клітин мозкової речовини наднирників та клітинах нервової системи [66, 67, 68], а також в ентерохромафінних клітинах, поліморфноядерних нейтрофілах [69], кардіоміоцитах [70, 71], β -клітинах острівців підшлункової залози [72] та епідермальних кератиноцитах [73]. КТС також виявлено в ендотеліальних клітинах судин [74], клітинах органу слуху [75] та макрофагах [76].

КТС є гідрофобним протеїном з амфіфільними властивостями, що складається з 21 амінокислоти, та має структуру β -ланцюг/петля/ β -ланцюг [77, 78]. Молекула КТС являє собою центральну катіонну петлю, оточену двома фланговими антипаралельними β -ланцюгами, що стабілізовані гідрофобною взаємодією та володіють амфіфільними властивостями [78], але при зв'язуванні з мішенню рецептора КТС приймає нещільно згорнуту конформацію [79]. Три залишки аргініну (Arg351, Arg353, Arg358) у петлі породжують суттєву некомпенсовану асиметрію заряду в молекулі та визначають стабільність і біологічну активність катіонного КТС. Максимальний позитивний потенціал КТС розташований на верхівці петлі між двома β -ланцюгами, що обумовлено наявністю трьох залишків Arg, який є ключовим доменом зв'язування з нейрональними ацетилхоліновими рецепторами (nAChR) за рахунок оклюзії рецепторної пори, що є підґрунтям антиадренергічної активності КТС [78].

Спадковість КТС забезпечується завдяки трьом репрезентативним генетичним локусам на хромосомах 4p (ATT015), 4q (D4S1535) та 17q (D17S2180) [80].

КТС здійснює широкий спектр біологічних ефектів, але він був відкритий

саме завдяки своїй антиадренергічній дії.

Вчені виявили коротколанцюговий фрагмент ХГА, який здійснює вищезазначений ефект, ще в 1988 році [81], проте його структура (hCHGA352–372) була відкрита Mahata та ін. лише в 1997 році. У результаті проведених досліджень синтезовано 15 пептидів, визначено структуру КТС і встановлено його інгібіторний вплив на секрецію катехоламінів, завдяки чому він і отримав свою назву. КТС неконкурентно пригнічує секрецію та вивільнення катехоламінів шляхом блокування nAHP [77, 82], які були визначені як *in vitro* [77], так і *in vivo* [82]. Інгібіторна активність КТС щодо вивільнення катехоламінів забезпечується за рахунок амінокислотних залишків переважно N-кінця молекули [83, 84]. КТС пригнічує передачу нікотинового сигналу шляхом попередження надходження Na^+ та Ca^{2+} у внутрішньоклітинний простір та секретійно-транскрипційну дію нікотину, причому даний ефект є дозозалежним [66, 77, 83, 85], проте не впливає на переміщення Ca^{2+} у клітину через кальцієві канали L-типу, що обумовлено деполяризацією клітинної мембрани. КТС зменшує надходження Ca^{2+} до цитозолу клітини та загальне вивільнення катехоламінів, обумовлене стимуляцією nAHP, проте не змінює кінетику чи останній етап екзоцитозу [86]. Неконкурентний механізм пригнічення nAHP також підтверджується нездатністю нікотину впливати на антагоністичні властивості КТС, що має дозозалежний характер [77, 86, 87, 88]. КТС зв'язується з nAHP, з урахуванням мінімізації як електростатичної енергії, так і енергії Ван-дер-Ваальса у місці, відмінному від місця зв'язування агоніста нікотину, взаємодіючи з β , δ та γ субодиницями у відносно гідрофобній ділянці катіонної пори, таким чином закупорюючи позаклітинний отвір рецепторної пори в області передвер'я nAHP, що забезпечує структурну основу неконкурентного антагонізму nAHP [78, 84, 89], причому ступінь блокування nAHP регулюється інтенсивністю та тривалістю пресинаптичного стимулу [86]. В той же час, не виявлено взаємодії КТС з іншими субодиницями nAHP, зокрема з $\alpha 7$ [90].

З іншого боку, КТС не впливає на секрецію катехоламінів, яка стимулюється іншими секреторагами без залучення передачі нікотинового катіонного сигналу,

такими як деполаризація мембрани, лужноземельні іонофори й іонофори кальцію, лужнення середини хромафінних пухирців [77, 91], а також внаслідок впливу АТФ та поліпептиду, що активує аденілатциклазу гіпофіза [91]. КТС здатний пригнічувати вивільнення й інших ко-трансмітерів секреторних пухирців та виявляє наступну ефективність блокуючої дії: норадреналін > нейропептид Y > ХГА, норепінефрин > допамін, АТФ > епінефрин [91].

Крім того, КТС зв'язується з зовнішнім листком фосфоліпідного бішару клітин, що обумовлює дисбаланс зарядів, та в подальшому поєднується з поверхнею мембрани за рахунок зв'язування залишків аргініну та негативно заряджених ліпідів мембрани [92, 93], в результаті чого КТС здатен проникати крізь клітинну плазматичну мембрану [94, 95]. Плейоморфний характер біологічної дії КТС забезпечується його структурною мінливістю, зокрема набуттям КТС переважно α -спіральної структури у мембранному середовищі та β -листів на межах мембрани [96, 97].

Виявлені несинонімічні однонуклеотидні поліморфізми домену КТС Gly364Ser, Pro370Leu, Arg374Gln [87, 98], Gly367Val [98], які модифікують активність СНС [99], оскільки володіють різною антиадренергічною активністю у наступній послідовності: Pro370Leu > «дикий» тип КТС > Gly364Ser > Arg374Gln [87], що пов'язано зі ступенем оклюзії молекулою КТС пор nAXP [84, 98]. Найбільш розповсюдженим однонуклеотидним алелем КТС є Gly364Ser, який виявляється у 6-8% населення в азіатських та латиноамериканських країнах, 2-5% – у європейській популяції та 0-1% – в країнах Африканського континенту. Алельна частота Gly364Ser і Pro370Leu коливається у межах 0,6–3,1% [100, 101]. Gly364Ser здійснює більший вплив на підвищення рівня АТ, збільшення жорсткості судин та розвиток серцево-судинних подій [100, 102], порушення ліпідного обміну та метаболізму глюкози [98, 102].

КТС відіграє патогенетичну роль у розвитку ГХ, оскільки зниження рівнів КТС на ранніх стадіях ГХ та за наявності генетичних факторів ризику у здорових осіб супроводжується зменшенням антиадренергічних можливостей організму та обумовлює порушення вазодилатації, що згодом провокує подальший розвиток ГХ

[103, 104]. В той же час, при ГХ паралельно з гіпокатестатинемією спостерігаються підвищені рівні ХГА, що обумовлено стимуляцією транскрипції гену ХГА підвищеним симпатичним нейронним тоном [105], що може свідчити про зменшення розщеплення ХГА з подальшим утворенням КТС [80], але, з іншого боку, може бути проявом підвищеної утилізації КТС в результаті адаптаційних механізмів серцево-судинної системи. Подальше підвищення активності СНС, що характерно для патофізіології ГХ, стимулює секрецію КТС у відповідь на гіперкатехоламінемію, в результаті чого спостерігаються підвищені рівні КТС у периферичному кровообізі [106, 107, 108]. Отже, рівні КСТ відображають компенсаторну реакцію на підвищення активності СНС і надлишок катехоламінів та намагаються відновити вегетативний баланс [109], проте ступінь підвищення циркулюючих рівнів КТС нижчий за ступінь підвищення катехоламінів, що підтверджується нижчим співвідношенням КТС до норепінефрину [106], що в подальшому призводить до розвитку ускладнень ГХ. Ускладнення ГХ супроводжуються змінами метаболізму КТС, таким чином відображуючи порушення компенсаторних антигіпертензивних механізмів на пізніших стадіях ГХ, зокрема спостерігається зниження рівнів КТС у пацієнтів з ГМЛШ [106], ХХН [110], ГІМ [74, 111–115].

КТС приймає участь у модуляції автономної активності СНС, зокрема зменшує стимуляцію серцевого м'яза СНС та підвищує серцевий парасимпатичний індекс і покращує вегетативну функцію серця, зменшуючи ЧСС та вкорочуючи інтервал QTc і тривалість потенціалу дії, таким чином протидіє розвитку порушень ритму, зокрема шлуночкових аритмій [116, 117, 118]. Дефіцит КТС асоційований з розвитком симпатикотонії, що викликає синусову тахікардію, вкорочення інтервалу PQ та пролонгацію QTb [119].

КТС може спричиняти пригнічення гемодинамічної реакції у відповідь на холодний пресорний тест, що обумовлено його симпатогібною ефектом [103].

Результати фундаментальних досліджень показали, що дефіцит КТС внаслідок абляції гену ХГА спричиняє втрату добової варіації АТ [120]. Абляція гену ХГА (*Chga*) призводить до глобальних порушень симпатичної та

парасимпатичної функцій, що викликає порушення серцево-судинного гомеостазу [120, 121], зокрема підвищення АТ і ЧСС [121], які нормалізуються в результаті гуманізації геному тварини шляхом трансгенної вставки гаплотипу людини CHGA в локусі ХГА [120] або введення екзогенного КТС мишам з абляцією гену ХГА [76, 120, 121], як і щурам зі спонтанною гіпертензією [122].

Антигіпертензивний ефект КТС також реалізується через центральний механізм завдяки його взаємодії з рецепторами γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) в центрально-медіальному ядрі мигдалеподібного тіла [122] та з симпатогібіторними нейронами в каудальному вентролатеральному відділі довгастого мозку [123], але не з симпатозбуджуючими нейронами в ростральному вентролатеральному відділі довгастого мозку [124]. КТС приймає участь у регуляції серцево-судинної системи також за рахунок як антагоністичної дії на β -адренорецептори та nAChR центральної нервової системи [68], так і негативної модуляції симпатозбуджуючих сигнальних шляхів центральної нервової системи шляхом залучення до внутрішньоклітинних механізмів, у тому числі взаємодії з аденілатциклазою та фосфоліпазою С [125].

Гіпотензивний ефект КТС також дозволяє зробити припущення щодо його можливої захисної дії у відношенні нейродегенеративних станів, які викликані ГХ [122]. Нейропротекторна дія КТС опосередкована його стимулюючим впливом на фосфорилування Akt та сигнальний шлях позаклітинної сигнал-регульованої кінази (ERK), які є важливими антиапоптичними медіаторами, що підтверджується зменшенням кількості нейродегенеративних нейронів внаслідок впливу КТС [122]. З іншого боку, при розвитку апоптозу, викликаного окислювальним стресом, в умовах ішемії/реперфузії КТС зменшує фосфорилування AMPK та ще більше підвищує фосфорилування Akt, які були підвищені внаслідок ішемії/реперфузії [126]. КТС виявляє нейропротекторну дію і в умовах гіпоксії та гіпоглікемії, які обумовлюють розвиток ішемічних пошкоджень головного мозку, шляхом підвищення експресії субодиниці A NMDA рецепторів 2 типу (GluN2A) і орексинергічних нейрорецепторів (ORXR) 1 та 2 типу, збільшення секреції мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) і

орексину А, а також залучення до процесів утворення та диференціації нейронів, таким чином приймаючи участь у процесах регенерації нервової тканини [127, 128]. В експериментах на лабораторних тваринах продемонстровано нейропротекторний ефект КТС переважно на ділянки гіпоталамусу та зовнішній пірамідальний шар та його знижену активність щодо мигдалеподібного тіла під час сплячки тварин, що пов'язано з вазомоторною регуляцією роботи серцево-судинної системи за рахунок впливу на синаптичну ГАМК-ергічну активність, що відображує сигнальний механізм щодо потенційного розвитку ішемічних ускладнень [129, 130].

Крім того, КТС модулює АТ за допомогою імуноендокринного механізму регуляції секреції катехоламінів шляхом пригнічення активності макрофагів [76]. Трансплантація мишам з абляцією гену КТС кісткового мозку тварин з «диким» типом КТС сприяє зменшенню рівнів катехоламінів, в той час як трансплантація кісткового мозку від мишей з «відключеним» геном КТС призводить до гіперкатехоламінемії, що свідчить про зв'язок аномальної імунної активації з розвитком ГХ [76]. Дефіцит КТС спричиняє збільшення інфільтрації моноцитами та розвиток фіброзу як серця, так і надниркових залоз, що супроводжується підвищенням рівня катехоламінів і подальшим розвитком ГХ, тоді як введення екзогенного КТС сприяє зменшенню вищевказаних змін [76].

Антигіпертензивний ефект КТС також зумовлений його судинорозширювальною дією через стимуляцію вивільнення паракринного NO в ендотелії ендокарду та судин через сигнальний шлях PI3K/Akt/eNOS/NO [131]. Активація ендотеліальної (eNOS) та нейрональної синтази оксиду азоту (nNOS), які розташовані в мембранних кавеолах поряд з саркоплазматичним ретикуломом, відбувається шляхом взаємодії КТС з гепарансульфат-протеогліканами, що призводить до стимуляції КТС ендцитозу, залежного від кавеол [132]. КТС викликає інтерналізацію кавеоліну 1 та його витіснення з плазматичної мембрани до цитозолу клітини і порушення спільної локалізації кавеоліну-1/eNOS, що є механізмом активації eNOS, який забезпечується через сигнальний шлях PI3K [132]. Крім того, порушення цілісності кавеол або

взаємодії з гепарансульфат-протеогліканами призводить до зменшення фосфорилування eNOS, стимульованого КТС, що є підтвердженням механізму, залежного від кавеол [132].

КТС знижує пресорну реакцію судин на активацію симпатичного відтоку внаслідок електричної стимуляції, таким чином демонструючи зв'язок між вазодилатуючим та антиадренергічним ефектами КТС [133].

КТС виявляє вазодилатуючу дію також завдяки збільшенню рівня ендогенного циркулюючого гістаміну [133] внаслідок вивільнення гістаміну опасистими клітинами [90, 134, 135]. Також, КТС стимулює вивільнення гістаміну через пептидергічний шлях завдяки своїм амфіфільним і катіонним властивостям за рахунок активації G-білків на мембранах опасистих клітин [134].

Встановлено, що введення екзогенного КТС викликає значиму вазодилатацію переважно у жінок, що було продемонстровано на тильній вені кисті, причому даний ефект є дозозалежним [136]. Отже, КТС залучений до реалізації статевих відмінностей ендогенного судинного тонуусу, тим самим впливаючи на комплексну схильність до розвитку АГ [136].

КТС викликає міграцію, проліферацію та інгібує апоптоз ендотеліальних клітин за рахунок залучення сигнальних шляхів PI3K/Akt та мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK) [137]. КТС підвищує експресію білка c-Src та PI3K, фосфорилування ERK1/2, пригнічує фосфорилування c-Jun N-кінцевої кінази (JNK), однак не має істотного впливу на фосфорилування ядерного фактору-каппа В (NF-κB) p65 [74]. З іншого боку, виявлено підвищене фосфорилування інгібітора субодиниці бета-кінази NF-κB (Ser177/181), який є компонентом запального сигнального шляху NF-κB в умовах абляції гену КТС [76].

КТС посилює проліферацію гладком'язових клітин судин за рахунок сигнального шляху кальцій/ кальциневрин/ ядерний фактор активованих Т-клітин (NFAT), стимулюючи транскрипцію проліферативних генів [138]. КТС збільшує утворення комплексу кальмодулін/кальциневрин та активацію кальциневрину і сприяє транслокації NFATc1 до ядра, що й обумовлює мітогенні ефекти КТС [138].

КТС володіє потужними кардіопротекторними властивостями та модулює роботу серцево-судинної системи як в базальних умовах, так і в умовах стресу [139], протидіючи надмірній стимуляції міокарда СНС, зокрема при ремоделюванні міокарда внаслідок підвищеного АТ [82]. КТС діє як ендокринний та паракринний кардіосупресивний модулятор та виявляє негативну інотропну та лузитропну дію [131, 140, 141]. КТС модулює серцевий тон та діє як неконкурентний антагоніст β -адренорецепторів [140, 142, 143, 144], а також пригнічує позитивний інотропний ефект ET-1 [140, 141] та дозозалежно зменшує ударний об'єм і серцевий викид [141]. Інотропний ефект КТС реалізується завдяки взаємодії з β 2-адренорецепторами [140, 144], меншою мірою – з β 3-адренорецепторами [144, 145] та α -адренорецепторами, проте не виявлено залучення АХР [140] та β 1-адренорецепторів [100]. КТС здійснює кардіосупресивний ефект за рахунок сигнального шляху β 2/ β 3-адренорецептори/PI3K/Akt/Gi/o білок/eNOS, nNOS/NO/циклічний гуанозинмонофосфат (cGMP)/протеїнкіназа G (PKG) [140, 141, 144, 145], завдяки чому активує фосфодіестеразу 2 [144]. В той же час, високі концентрації КТС можуть викликати тимчасовий позитивний інотропний ефект, що пояснюється підвищенням вивільнення гістаміну з опасистих клітин [144, 146]. Антиадренергічний ефект КТС здійснюється не за рахунок прямої дії на кардіоміоцити, а регулюється через ендотеліальний Ca^{2+} -незалежний сигнальний шлях PI3K/Akt/eNOS та залежить від вивільнення NO ендотеліальними клітинами судин [146].

КТС викликає покращення реакції Франка-Старлінга [131, 145], як в умовах нормального тиску, так і при наявності АГ. КТС покращує роботу міокарда в відповідь на переднавантаження, що попереджує подальші функціональні пошкодження міокарда та прогресування СН [131]. КТС покращує гетерометричну відповідь міокарда завдяки вивільненню NO, оскільки реалізація його ефектів вимагає інтактного ендотелію коронарних судин з залученням шляху PI3K/Akt/NO/cGMP/PKG [131, 140, 144].

Внутрішньоклітинний кальцій є провідним регулятором скоротливості міокарда при переднавантаженні завдяки зворотному захвату кальцію в

саркоплазматичний ретикулум шляхом підвищення активності насосу SERCA2a (саркоендоплазматичний ретикулум Ca^{2+} -АТФаза), який регулюється фосфоламбаном [141]. КТС може інгібувати надходженням Ca^{2+} в клітину внаслідок пригнічення активності фосфоламбану, що забезпечується його NO-залежним S-нітрозилюванням [144].

Крім того, КТС залучений до патофізіології й інших станів, що супроводжуються АГ. КТС приймає участь у більшості патологічних процесів при преєклампсії, у тому числі регуляції АТ та апоптозі [147, 148], що підтверджується змінами метаболізму КТС у пацієнток з преєклампсією [147, 149, 150, 151]. Рівень КТС підвищується у дорослих пацієнтів з СОАС, який характеризується гіперактивацією СНС, що спричиняє компенсаторне підвищення концентрації КТС через його антиадренергічний ефект [152]. Також слід відзначити, що КТС здійснює нейромодуючий вплив на центральну дихальну діяльність [152]. КТС виявляє симпатозбудливі ефекти в каудальному вентролатеральному відділі довгастого мозку, зменшуючи тим самим амплітуду збудження діафрагмального нерва, діафрагмальний період вдиху та збільшуючи френічний період видиху [123]. З іншого боку, КТС виявляє симпатозбудливу дію на ростральний вентролатеральний відділ довгастого мозку і підвищує активність діафрагмального нерва [124]. Проте у дітей препубертатного віку з СОАС відзначаються нижчі рівні КТС [153], що може бути пов'язано з відсутністю можливого впливу статевих гормонів на метаболізм КТС залежно від віку та стадії статевого дозрівання [152, 154], а також нижчим запасом ендogenous КТС в певному віковому періоді [152, 155].

Рівні КТС підвищені у пацієнтів із запальними станами, такими як запальні захворювання кишківника [156, 157], ревматоїдний артрит [158] і коронавірусна хвороба [159, 160, 161], які можуть індукувати розвиток АГ за рахунок хронічного запалення шляхом впливу на жорсткість артерій і функціонування ендотелію [156].

КТС пригнічує проліферацію та експресію колагену-1 в судинних гладко-м'язових клітинах, що пов'язано зі зниженням регуляції фосфорилування JNK, та підвищує продукцію еластину та фібронектину судинними гладко-м'язовими

клітинами, що опосередковано підвищенням рівня експресії c-Src та PI3K і фосфорилування ERK1/2, що сприяє зниженню жорсткості судин та загоєнню пошкоджень [74]. Позитивні асоціації рівнів КТС зі швидкістю пульсової хвилі та індексом центральної аугментації пульсової хвилі дозволяють розглядати його як індикатор жорсткості артерії [108].

КТС приймає участь у регуляції метаболізму глюкози, оскільки володіє інсуліноподібним ефектом та може пригнічувати секрецію глюкози гепатоцитами. КТС покращує толерантність до глюкози та чутливість до інсуліну завдяки своїй протизапальній дії на рекрутовані макрофаги, що походять з моноцитів, і шляхом зниження експресії глюконеогенних генів, таких як глюкозо-6-фосфатаза (*G6pc*) та фосфоенолпіруват-карбоксикіназа (*Pck1*), що спричиняє пригнічення секреції глюкози гепатоцитами [162], а також шляхом стимуляції глікогенезу та інгібування індукованого катехоламінами глікогенолізу в гепатоцитах [163].

КТС підвищує чутливість до інсуліну також за рахунок антагоністичного впливу по відношенню до іншого деривата ХГА панкреастатину (ПСТ), який, навпаки, обумовлює розвиток ІР. Встановлено, що у мишей з абляцією гену ХГА з ожирінням збережена чутливість до інсуліну пов'язана з дефіцитом ПТС, оскільки тварини з абляцією гену ХГА залишаються чутливими до інсуліну порівняно з тваринами з абляцією КТС, проте введення їм екзогенного ПСТ обумовлює розвиток ІР, що таким чином свідчить про перевагу ефектів ПСТ у розвитку ІР над дефіцитом КТС [164].

КТС також покращує чутливість до інсуліну шляхом послаблення стресу ендоплазматичного ретикулуму завдяки зниженню фосфорилування розгорнутих білкових сигнальних молекул, таких як PERK, eIF2 α , IRE1 α , а також JNK, які можуть порушувати сигналізацію інсуліну через сигнальні шляхи IRE1/TRAF2/ASK1 та PERK/ERO1L/CHOP/IP3R/ASK1 [165]. Одночасно КТС посилює фосфорилування сигнальних молекул інсуліну Akt, AS160 і FoxO1, збільшуючи поглинання глюкози кардіоміоцитами шляхом стимулювання транслокації транспортеру глюкози типу 4 (GLUT4) з цитозолу клітини до плазматичної мембрани [165, 166] через сигнальний шлях PI3K/Akt [167].

КТС регулює кардіометаболічний гомеостаз за рахунок модуляції біоенергетичної активності міокарда, включаючи провідність кардіоміоцитів, скорочувальну здатність і мітохондріальний метаболізм, і демонструє інсуліносенсibiliзуючі властивості, що впливають на утилізацію глюкози та поглинання жирних кислот [168]. Дефіцит ХГА обумовлює порушення енергетичного гомеостазу скелетних м'язів, що пов'язано зі зниженням поглинання глюкози та гліколізу, дефектами окислення глюкози та зниженням активності мітохондріальної цитохром-С-оксидази [169]. ХГА приймає участь у регуляції мітохондріальної динаміки, кількості секреторних везикул і секреції інсуліну, що стимульована глюкозою, для оптимального секреторного функціонування β -клітин. Дефіцит ХГА обумовлює збільшення довжини мітохондрій та підвищення їх злиття, збільшення кількості та розмірів зрілих секреторних везикул, що сприяє посиленню екзоцитозу інсуліну та викликає гіперінсулінемію [72].

В той же час, ЦД2т супроводжується порушенням розпаду ХГА за рахунок зниження імунореактивності прогормону конвертази 2 [170], що обумовлює зниження рівнів КТС, що було виявлено у пацієнтів з метаболічним синдромом [154, 171]. В той же час, у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу (ЦД1т) спостерігається підвищення рівнів КТС, що свідчить про залучення КТС не лише до патофізіології IP, але й дефіциту інсуліну [172].

КТС опосередковує метаболізм жирової тканини, регулюючи адренергічну та лептинову сигналізацію [142]. КТС інгібує ліпогенез і стимулює ліполіз та окислення жирних кислот, пригнічуючи секрецію катехоламінів та інгібуючи α 2-адренорецептори, таким чином опосередковано викликаючи посилення ліполітичного ефекту β -адренорецепторів [142, 164]. Крім того, КТС через активацію AMPK здійснює вплив на жирову триацилгліцеролліпазу (ATGL) і гормоночутливу ліпазу (HSL), за рахунок чого викликає ліполіз в жировій тканині [173]. З іншого боку, ліполітична дія КТС реалізується шляхом зниження рівня лептину, як в плазмі крові, так і зменшення його секреції адипоцитами [142, 174], і підвищенню лептинової сигналізації [142]. На користь зменшення лептинової резистентності свідчить відновлення здатності лептину підвищувати

фосфорилування АМРК та перетворювача сигналу та активатора транскрипції 3 (Stat3) внаслідок впливу КТС, в результаті чого ресенсибілізація рецепторів лептину призводить до зменшення його рівня у периферичному кровообігу [142]. Ліполітичний ефект КТС реалізується і за рахунок його антиоксидантних властивостей, зокрема поглинання вільних радикалів, посилення хелатування іонів металів Cu^{2+} / Fe^{2+} та пригнічення перекисного окислення ліпідів [175].

КТС сприяє зниженню рівнів тригліцеридів (ТГ) плазми крові та зменшення жирових депо, підвищення окислення жирних кислот у печінці та ліполізу в жировій тканині. В той же час, посилений ліполіз, обумовлений впливом КТС, не супроводжується підвищеними рівнями катехоламінів та лептину [142].

Отже, КТС стимулює надходження ліпідів з жирової тканини у печінку для подальшого бета-окислення [142]. КТС покращує ліпідний профіль у печінці та периферичному кровообізі, що проявляється зниженням рівнів ТГ, неестерифікованих жирних кислот і керамідів [162]. КТС сприяє підвищенню експресії в печінці ліполітичних генів, що приймають участь у ліпогенезі та окисленні жирних кислот у печінці, зокрема карнітин-пальмітоїлтрансферази 1 α (*Cpt1a*), рецептору- α , що активується проліфератором пероксисом (*Ppara*), ацил-КоА оксидази 1 (*Acox1*), мітохондріального роз'єднувального білка 2 (*Ucp2*), гліцерол-3-фосфатацилтрансферази (*Gpat4*), та стимулює експресію CD36, які опосередковують клітинне поглинання довголанцюгових жирних кислот [142].

КТС може впливати на всмоктування поживних речовин в тонкому кишківнику, зокрема за рахунок модуляції натрій-залежного котранспортера глюкози 1 типу, оскільки він є конкурентним агоністом рецептору лептину, таким чином регулюючи обмін глюкози [174].

Якісна складова раціону харчування здійснює вплив на обмін КТС, оскільки підвищений вміст жирів у раціоні супроводжується зниженням рівнів КТС [142].

КТС регулює харчову поведінку, виявляючи анорексигенний ефект за рахунок блокування рецепторів орексину-2 та ГАМК А в лімбічних областях, які відповідальні за регуляцію харчової поведінки, зокрема гіпоталамусі, амигдалі, гіпокампі та тім'яній частці кори головного мозку, що призводить до зменшення

споживання їжі та води і помірній втраті ваги [129, 130, 176]. Даний вплив також опосередковується стимуляцією КТС експресії рецепторів дофаміну 1 типу в головному мозку та зменшенням експресії рецепторів греліну і лептину [176].

Високий рівень КТС у пацієнтів з термінальною стадією ХХН може впливати на їх харчову поведінку через інгібування нейрорецепторних ділянок, отже, КТС може бути залученим до зв'язку між недостатнім харчуванням і ХХН [177]. З іншого боку, у пацієнтів, що отримують гемодіаліз, відзначаються підвищені рівні КТС за рахунок зниження елімінації їх нирками [177, 178]. Крім того, термінальна стадія ХХН супроводжується розвитком синдрому комплексу недоїдання-запалення (MICS), що обумовлено хронічним запаленням та втратою енергії білків, таким чином призводячи до недоїдання [179]. Отже дана гіпотеза щодо причинно-наслідкового зв'язку рівнів КТС та харчової поведінки [177] є дискутабельною та вимагає подальшого експериментального підтвердження, оскільки підвищення рівнів КТС при розвитку термінальної стадії ХХН може мати компенсаторний характер з огляду на його потужні протизапальні властивості.

Дефіцит КТС може призводити до розвитку ожиріння [162, 180], оскільки, як продемонстровано в експериментах, у мишей з абляцією гену ХГА розвивається ожиріння [120, 142]. Тривале введення екзогенного КТС мишам з абляцією гену ХГА призводить до зменшення жирових депо, проте не впливає на загальну масу тіла, в той час як при модулюванні ІР у мишей з ожирінням, обумовленим підвищеним прийомом жирної їжі, у яких наявний ген ХГА, КТС сприяє помірному зниженню ваги тіла [142]. Дане спостереження наводить на думку, що КТС регулює енергетичний обмін не ізольовано, а разом з ХГА та його іншими дериватами.

У пацієнтів з ожирінням відзначається зниження рівнів КТС [154]. Ожиріння є фактором ризику СОАС, однак у пацієнтів з СОАС та ожирінням не встановлено зв'язків рівнів КТС з ознаками СОАС за результатами полісомнографії, в той час як у пацієнтів з СОАС без ожиріння виявлено асоціації з показниками полісомнографії, що є відображенням підвищеної нейрогуморальної та симпатичної активності внаслідок періодичної гіпоксії, що, вірогідно, може бути пов'язаним зі зниженням активності КТС при наявності вісцерального ожиріння

[152]. Отже, метаболічні ефекти КТС здатні модулювати його антиадренергічну активність.

Крім того, встановлено негативні взаємозв'язки рівнів КТС та лептину у пацієнтів з ГХ та осіб з нормальним рівнем АТ, які мають спадкову схильність до розвитку ГХ [103]. Оскільки лептин регулює метаболізм ліпідів і бере участь у патогенезі ожиріння, але також вважається маркером ГХ та ССЗ [181], встановлені асоціації також свідчать про участь КТС у патофізіології ожиріння.

КТС виявляє протизапальний та імуномодулюючий ефекти [76, 182], завдяки чому приймає участь у патогенезі захворювань, які супроводжуються хронічним запаленням [183], такі як ЦД2т, ожиріння [162], атеросклероз [74], запальні захворювання кишечника [156, 157, 184, 185, 186], ГХ [76] тощо.

КТС пригнічує запальну відповідь макрофагів [76, 162, 186, 188], проліферацію судинних гладко-м'язових клітин та ендотеліальних клітин [74, 138] і секрецію колагену [74, 162]. В той же час, КТС викликає міграцію моноцитів та опасистих клітин [90, 162, 187], оскільки спричиняє хемотаксичну стимуляцію імунних клітин за рахунок залучення до сигнальних шляхів PI3K/Akt/NO та MAPK [187].

Протизапальна активність КТС реалізується за рахунок зниження рівнів показників гострої фази запалення, зокрема С-реактивного білку та прозапальних цитокінів і хемокінів (інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), бета (ІЛ-1 β), фактору некрозу пухлини альфа (ФНП- α), інтерферону гамма (ІФН- γ), ліганду 2 СС-хемокінів, ліганду 3 СС-хемокінів) [76, 157, 162, 184, 186, 188], та підвищення рівнів протизапальних цитокінів (інтерлейкіну-10 (ІЛ-10)) [76]. КТС також спричиняє зниження експресії мРНК прозапальних генів (*Tnfa*, *F4/80*, *Itgam*, *Itgax*, *Ifng*, *Nos2*, *Cxcl1*, *Ccl2*, *Emr1*, *Il12b*) та підвищення експресії протизапальних генів (*Il10*, *Il4*, *Arg1*, *Mrc1/Cd206*, *Clec10a/Cd301*, *Clec7a*) [162, 157]. Модуляція запалення КТС здійснюється за рахунок регуляції функціональної активності макрофагів через шлях Stat3 [186].

Крім того, КТС зміщує фенотип макрофагів переважно на протизапальний (M2) з запального (M1), про що свідчить збільшення показників маркеру фенотипу

M2 рецептору маннози С типу 1 (MRC1) і зменшення експресії маркерів фенотипу M1, зокрема рецептору макрофагів з колагеновою структурою (MARCO) [74], індукованої синтази оксиду азоту (iNOS) та моноцитарного хемоаттрактантного білка 1 (Mcp1) [188].

Ожиріння, викликане порушенням дієти, характеризується прозапальним станом, зокрема за рахунок порушенням експресії про- та протизапальних генів, у тому числі і в клітинах Купфера та макрофагах, які є новоствореними дериватами моноцитів, однак КТС здатен модулювати дані порушення, за рахунок чого він сприяє зменшенню стеатозу печінки та інгібує її інфільтрацію макрофагами. Отже, протизапальний ефект КТС дозволяє протидіяти розвитку IP, обумовленої в першу чергу розвитком ожиріння [162].

Дефіцит КТС сприяє зміщенню гомеостазу імунної системи на прозапальний фенотип [76, 157], на користь чого свідчить підвищення експресії та рівнів прозапальних цитокінів, зокрема ФНП- α , ІФН- γ , ССЛ-2 та ССЛ-3, хемокінового (С-Х-С мотив) ліганду-1 (CXCL-1) та ІЛ-6, підвищення експресії прозапальних генів та зменшення експресії протизапальних генів, зокрема в кардіоміцитах [76] та слизовій оболонці кишківника [157].

КТС виявляє протизапальні властивості по відношенню до ендотелію судин, оскільки він пригнічує експресію мРНК ФНП- α , VCAM-1, ICAM-1, ІЛ-6 у ендотеліальних клітинах [74] та секрецію прозапальних цитокінів ІЛ-6, MMP-2 і молекул адгезії (ICAM-1, VCAM-1 і Е-селектину), завдяки чому полегшує ендотеліальну дисфункцію, спричинену впливом ФНП- α [115]. Антиатеросклеротична дія КТС опосередкована його взаємодією з макрофагами, оскільки КТС пригнічує запальну відповідь в макрофагах, що спричиняють розвиток атеросклерозу, та формування пінистих клітин в макрофагах, що індуковане окисленими ліпопротеїдами низької щільності (ЛПНЩ), проте не попереджує розвиток атеросклерозу, викликаного пошкодженням судинного ендотелію, що може бути пов'язано з вищою чутливістю макрофагів до КТС порівняно з ендотеліальними клітинами [74]. КТС протидіє розвитку атеросклерозу, зменшуючи як експресію прозапальних цитокінів та молекул

адгезії, так і загальну площу атеросклеротичних бляшок судин, що опосередковується взаємодією з рецепторами АПФ 2 [115].

Хоча більшість досліджень свідчить про підвищення рівнів КТС при захворюваннях, що супроводжуються запаленням [156, 158, 160], виражений запальний процес може обумовлювати зниження рівнів КТС [159, 189] за рахунок негативного зворотнього зв'язку, що обумовлює зменшення рівнів катехоламінів внаслідок антиадренергічної активності КТС, що в подальшому призводить до зменшення ХГА, а з іншого боку, інтенсивне запалення призводить до виснаження ендогенних запасів КТС [189].

Крім того, КТС виявляє імуномодуляторну функцію у регуляції епідермального гомеостазу, оскільки стимулює кератиноцити й індукує їх міграцію та проліферацію [190, 191], що викликає підвищення експресії мРНК цитокінів/хемокінів ІЛ-8, MCP-1/CCL2, MIP-3a/CCL20, ФНП- α та секрецію ІЛ-8, який є потужним хемоаттрактантом та залучений до патогенезу численних аутоімунних, запальних та інфекційних захворювань [190]. Механізмом даної дії є підвищення мобілізації внутрішньоклітинного Ca^{2+} та активація сигнальних шляхів Акт/PI3K [191] і MAPK [190, 191]. КТС активує поліморфноядерні нейтрофіли та опасисті клітини, які приймають участь у відповіді вродженого імунітету на інфекцію, за рахунок кальмодулін-регульованого кальцій-незалежного сигнального шляху фосфоліпази A2, що стимулює надходження позаклітинного Ca^{2+} в імунні клітини [90, 192].

Дефіцит КТС також спричиняє структурні зміни епітелію кишківника, що характеризуються подовженням білків щільних апікальних контактів, адгезивних контактів та десмосом [184, 157], що обумовлюють підвищений параклітинний рух макромолекул, у тому числі і білків мікроорганізмів, що свідчить про роль КТС у забезпеченні бар'єрної функції епітелію кишківника [157]. Крім того, КТС модулює склад мікробіоти кишківника, оскільки змінює бактеріальний профіль випорожнень, зокрема сприяє зменшенню розповсюдження бактерій типу Firmicutes та підвищенню – бактерій типу Bacteroidetes [193], що може свідчити про ще один шлях КТС щодо регуляції метаболічних процесів, враховуючи, що

кишкова мікробіота може відігравати причинну роль і у розвитку метаболічних розладів [194]. КТС сприяє зменшенню фібротичних змін кишківника, відновлює порушення морфології щільного з'єднання та метаболізму жирних кислот, що встановлено внаслідок трансплантації фекальної мікробіоти мишам з абляцією гену КТС від мишей з КТС «дикого» типу [194].

Протизапальна дія КТС обумовлює його роль у регуляції імунометаболізму [185]. Результати дослідження тканини карциноїдних пухлин у онкологічних хворих дозволяють розглядати КТС як потенційний маркер нейроендокринних пухлин, на користь чого свідчить виявлена імунореактивність КТС у карциноїдних пухлинах апендикса, а також бронхів, шлунку, тонкої та товстої кишки [195].

КТС приймає участь у захисті організму від інфекцій [192], оскільки виявляє протимікробну активність проти грам-позитивних бактерій *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pyogenes*, грам-негативних бактерій *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa* [73, 175], малярійного плазмодію [196], грибів роду *Candida* [73, 197], нитчастих грибів (*Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton rubrum*) [73]. N-кінцевий фрагмент КТС катеслітин є відповідальним за антимікробну активність КТС [198], у тому числі і до резистентних штамів грам-негативних бактерій [182]. Механізмом дії катеслітину є проникнення крізь плазматичну мембрану та руйнування внутрішньої та зовнішньої мембрани бактерії, в основі чого лежить електростатична взаємодія з мембраною збудника [73].

КТС є прогностичним фактором розвитку ускладнень ГХ [85] і ЦД2т [23].

Ряд дослідників дійшли висновку щодо відповідальності катехоламінів за розвиток ускладнень з боку органів-мішеней при прогресуванні ГХ. Катехоламіни шляхом адренергічної стимуляції провокують розвиток гіпертрофії міокарда шляхом реорганізації сакромеру та збільшення об'єму міоцитів, що супроводжується підвищенням експресії мРНК маркерів гіпертрофії, зокрема β -важкого ланцюга міозину (*Myh7*), натрійуретичного пептиду А (*NPPA*), α -актину (*Acta1*), та зниженням α -важкого ланцюга міозину (*Myh6*). КТС здійснює вплив на вищезазначені гени, тим самим зменшуючи вплив норадреналіну на міоцити [199]. Отже, КТС виявляє антигіпертрофічні ефекти в міокарді [111, 199], зокрема через

шлях РААС, здійснюючи інгібуючий вплив на активність АТ II [111], що проявляється негативним кореляційним зв'язком між рівнями КТС та ознаками ГМЛШ, зокрема масою міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) [107]. У пацієнтів з ГХ, які мають ГМЛШ, спостерігається зниження рівнів КТС [106].

Розвиток гіпертензивної нефропатії супроводжується зниженням рівнів КТС, що виявлено у пацієнтів з кінцевою стадією ХХН [110], що обумовлено зниженням експресії КТС [200]. Інші дослідження встановили, навпаки, підвищені рівні пептидів у пацієнтів з кінцевою стадією ХХН за рахунок зниження їх елімінації нирками [177, 178], проте слід відзначити, що в даних дослідженнях не враховано етіологічний фактор ХХН, таким чином, при гіпертензивній нефропатії спостерігаються особливості метаболізму КТС з огляду на патогенез основного захворювання.

У пацієнтів з термінальною стадією ХХН, яким проводили гемодіаліз, відзначалося підвищення рівнів КТС та кінцевих продуктів глікування, та встановлено їх позитивний кореляційний зв'язок, що свідчить на користь потенційної прогностичної ролі КТС у розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів, які отримують гемодіаліз, враховуючи, що кінцеві продукти глікування є фактором ризику гіперглікемії, гіперліпідемії, окислювального стресу, хронічного запалення та порушень ниркової функції [177].

КТС негативно пов'язаний з показниками креатиніну як у пацієнтів з ХХН [177], так і у пацієнтів з ГХ, ЦД2т та ожирінням [201]. Виявлена зворотня асоціація КТС з бета-2-мікроглобуліном свідчить про його предикторний потенціал щодо розвитку ХХН [201].

КТС також залучений до патогенезу серцево-судинних ускладнень ГХ та ЦД2т.

КТС зменшує ішемічні пошкодження та дисфункцію міокарда, підвищує життєздатність та зменшує контрактуру кардіоміоцитів після ішемії/реперфузії, викликає покращення функції лівого шлуночка (ЛШ) [111, 202, 203], у тому числі зменшує прояви систолічної дисфункції та послаблює дилатацію ЛШ [118]. Слід

відзначити, що кардіопротекторна дія КТС має прямий механізм і не залежить від його антиадренергічної та ендотеліальної дії [202, 204].

КТС виконує кардіопротекторну функцію, зменшуючи пошкодження та дисфункцію міокарда внаслідок ішемії/реперфузії [126, 202, 203, 205, 206] за рахунок активації сигнального шляху PI3K/Akt/протеїнкіназа С (PKC) та мітохондріальних калієвих аденозинтрифосфат (АТФ)-залежних каналів (mitoKATP), які є компонентом сигнального шляху АФК [203, 206], завдяки чому зменшує окислювальний стрес [126, 206]. КТС протидіє розвитку апоптозу, викликаного окислювальним стресом, за рахунок активації β 2-адренорецепторів через сигнальний шлях кінази відновлення реперфузійного пошкодження (RISK), таким чином регулюючи PI3K/Akt [126]. Кардіопротекторна дія КТС обумовлена його здатністю стимулювати ключові ферменти сигнального шляху RISK та підтримувати потенціал мітохондріальної мембрани, зокрема за рахунок залучення до сигнальних шляхів PI3K/Akt/eNOS/NO/cGMP та PI3K/Akt/GSK3 β , зменшуючи перенавантаження Ca^{2+} за рахунок підвищення його поглинання SERCA2a та попереджуючи відкриття перехідних пор проникності мітохондрій (mPTP), таким чином обмежуючи реперфузійне пошкодження міокарда [203, 206]. КТС зменшує ішемічно-реперфузійне пошкодження міокарда шляхом зв'язування з холінергічним мускариновим рецептором типу 2 та пригнічує клітинний апоптоз, викликаний стресом ендоплазматичного ретикулуму, за рахунок активації сигнального шляху ERK1 / 2 та PI3K/Akt [205]. Зниження фосфорилування Akt асоційовано з більшим розміром інфаркту міокарда, що обумовлено порушенням її інактивації регуляторів апоптозу – транскрипційного фактору FoxO1 та цитозольного білку BAD, які сприяють апоптозу, що обумовлює меншу кардіопротекторну ефективність алеля КТС Pro370Leu [207]. Дані спостереження свідчать про зміщення гомеостазу на протиапоптичний фенотип внаслідок впливу КТС в умовах ішемії/реперфузії.

Кардіопротекторна дія КТС реалізується і завдяки його антиоксидантній активності за рахунок поглинання вільних радикалів, посилення хелатування іонів металів Cu^{2+} / Fe^{2+} та пригнічення перекисного окислення ліпідів [126, 175, 199].

КТС демонструє відновлювальну здатність і запобігає пошкодженню ДНК, викликаного впливом гідроксильних радикалів [175], та підвищує активність антиоксидантних ферментів супероксиддисмутази та глутатіон пероксидази [126]. Отже, КТС зменшує прояви діастолічної дисфункції та протидіє ремоделюванню міокарда, зокрема сприяє зменшенню гіпертрофії міокарда та фіброзу серця, шляхом послаблення генерації АФК в електронтранспортному ланцюзі мітохондрій [208].

КТС володіє ангіогенною дією [64, 137], зокрема викликає міграцію, проліферацію та антиапоптичні процеси в ендотеліальних клітинах і стимулює формування капілярних судин [137, 209], що обумовлює його залучення до формування колатерального кровообігу. Дані ефекти опосередковані сигнальними шляхами G-білків, MAPK та PI3k/Akt [137]. КТС діє як ангіогенний цитокін також через механізм, опосередкований основним фактором росту фібробластів (bFGF) [137, 209], оскільки КТС стимулює секрецію bFGF ендотеліальними клітинами та посилює передачу сигналів bFGF шляхом активації його рецепторів [137]. Виявлено bFGF-залежне фосфорилування ERK 1/2 за допомогою КТС у кардіоміоцитах, що обумовлює кардіопротекцію від апоптозу [209]. КТС також викликає підвищення щільності артеріол і артерій, таким чином індукуючи артеріогенез [137].

Вищезазначене обумовлює зміни обміну КТС при розвитку серцево-судинних ускладнень. Рівень КТС знижений у пацієнтів з ІХС, у тому числі і ГІМ [74, 111, 112, 113, 114, 115], однак гостра фаза ГІМ характеризується транзиторним підвищенням КТС внаслідок гіперкатехоламінемії [111, 112, 113, 210, 211], яке асоціюється з ризиком розвитку гострої серцевої недостатності (ГСН) [212]. Більш високі показники КТС пов'язані з ознаками ремоделювання ЛШ і погіршенням систолічної та діастолічної функції серця [111, 155, 210].

Порушення коронарного кровообігу, що спостерігається у пацієнтів з ІХС [214, 215], так і у пацієнтів з уповільненим коронарним кровотоком за відсутності обструктивного ураження коронарних судин [213], супроводжується вищими

рівнями КТС, що асоційовано з розширенням колатерального кровообігу з огляду на ангиогенний ефект КТС [214, 215].

КТС розглядається як специфічний маркер СН [216] та має кореляційні зв'язки з іншими маркерами ССЗ, зокрема КТС позитивно пов'язаний з N-кінцевим пропептидом натрійуретичного гормону (NT-proBNP) [111, 208, 212, 217] і розчинним рецептором придушення туморогенності другого типу (sST2) [218] та негативно – з тропоніном I (hs-cTnI) [155]. З іншого боку, не встановлено асоціацій між рівнями КТС та мозковим натрійуретичним пептидом (BNP) [216, 219], що може пояснюватися тим, що дані маркери секретуються у різних фазах СН та викликають антагоністичні ефекти на різних стадіях СН [216], зокрема секреція КТС стимулюється на початкових стадіях розвитку СН внаслідок гіперактивації СНС, а при хронізації процесу компенсаторні механізми призводять до розвитку патологічних змін, у тому числі ремоделювання шлуночків та підвищення внутрішньошлуночкового тиску, що стимулює секрецію BNP [216].

КТС має прогностичне значення при діагностиці СН як початкових [208, 216], так і більш важких стадій СН [219]. Рівні КТС поступово збільшуються від I до IV функціонального класу (ФК) СН (за NYHA) [219], з тенденцією до підвищення рівнів при розвитку СН зі зниженою ФВ ЛШ, таким чином віддзеркалюючи ступінь тяжкості СН [155, 216, 219]. Результати експерименту у лабораторних тварин також підтверджують дані спостереження, оскільки встановили, що декомпенсація хронічної СН (ХСН) супроводжується підвищенням рівнів КТС [220].

При розвитку СН зі зниженою ФВ ЛШ відзначається зменшення концентрації КТС після фізичного навантаження, причому більша різниця концентрацій КТС, що визначені до та після навантаження, спостерігається у прогностично більш несприятливих випадках. Виражене зменшення рівнів КТС після навантаження певним чином пояснюється залученням таких компенсаторних механізмів при розвитку СН, як гіперактивація СНС та РААС [221]. Підвищення рівнів КТС при розвитку СН є відображенням компенсаторних кардіорегуляторних механізмів, зокрема у відповідь на активацію СНС та підвищення рівнів катехоламінів, які

корелюють з важкістю захворювання, що дозволяє розглядати його як непрямий маркер активності СНС [22, 208].

КТС також залучений до патогенезу тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА). КТС підвищує виживаність при розвитку ТЕЛА та зменшує легеневу кровотечу, запальну клітинну інфільтрацію та агрегацію тромбоцитів. Антитромботична дія КТС проявляється зменшенням кількості тромбоцитів, рівня фактору Віллебранду, зниженням агрегації тромбоцитів, яка стимульована тромбіном або аденозиндифосфатом. КТС порушує тромбозапальну відповідь організму, зменшуючи вивільнення молекул адгезії Р- та Е-селектину, а також мієлопероксидази та Msp1, що свідчить про пригнічення інфільтрації нейтрофілами та макрофагами. КТС зменшує запалення ендотелію, викликане впливом тромбіну, шляхом пригнічення toll-подібних рецепторів 4 типу, що призводить до зменшення фосфорилування p38 MAPK [222]. КТС є маркером правошлуночної недостатності та індикатором тяжкості ТЕЛА, що дозволяє розглядати його як предиктор смертності у даної популяції пацієнтів [223].

Крім того, виявлено секрецію ХГА не лише у периферичний кровообіг, але й у слину підщелепної залозою у людей [224, 225], що обумовлює перспективи неінвазивного методу визначення рівнів КТС, зокрема у слині, що було продемонстровано в експерименті у тварин [226], однак ці дані вимагають подальшого підтвердження у клінічних спостереженнях.

Вищезазначені ефекти обумовлюють потенціал використання КТС не лише з діагностичною метою, але й в якості перспективної фармацевтичної молекули, зокрема для терапії ГХ [85], враховуючи, що на даний час визначена фармакологічна модель КТС [227] та проведено тестування ретро-інверсивної версії КТС *in vitro* та *in vivo* [228].

1.3. Патогенетична роль релаксину-2 при гіпертонічній хворобі та цукровому діабеті 2 типу

РЛН-2 є представником сімейства релаксинів, до якого також входять релаксин-1, релаксин-3, інсуліноподібні пептиди 3–6 [24]. Пептиди сімейства

релаксинів активують групу рецепторів, спряжених з G-білками – рецептори білків сімейства релаксинів RXFP 1–4. РЛН-2 зв'язується з RXFP-1, а також має спорідненість до RXFP-2 [24], причому саме активація RXFP-1 дозволяє РЛН-2 реалізувати його біологічні ефекти [229]. РЛН-2 є інсуліноподібним пептидом, який складається з двох ланцюгів з трьома дисульфідними зв'язками: ланцюга А з 24 амінокислотними залишками та ланцюга В з 29 амінокислотними залишками [230]. Він виробляється у вигляді препрогормону, який має в своїй структурі ланцюги В, С, А, проте в подальшому під впливом прогормон конвертаз домен С видаляється та формуються вищезазначені три дисульфідні зв'язки між шістьма висококонсервативними залишками цистеїну в ланцюгах А і В [24]. Визначена мінімальна структура РЛН-2, що забезпечує його функціональну активність: H₂-(A4–24)(B7–24) [231], причому для реалізації біологічної активності РЛН необхідна наявність α -спіралі в N-кінці ланцюга А [230].

Релаксин тривалий час був відомий переважно як репродуктивний гормон жовтого тіла яєчника [232], який чинить вазоактивну дію під час вагітності, адаптуючи серцево-судинну систему до гемодинамічних змін, та викликає розм'якшення тканин родових шляхів під час пологів [233], проте сучасні дані свідчать про його кардіопротекторні та метаболічні ефекти також і у чоловіків та невагітних жінок, що обумовлює його діагностичний потенціал при кардіоваскулярній та кардіометаболічній патології [26, 27]. Релаксин був відкритий Fr. Hisaw у 1926 році завдяки його здатності викликати розслаблення лобкових та тазових зв'язок і пом'якшення лобкового симфізу безпосередньо перед пологами, що виявлялося у вагітних ховрах та морських свинок, завдяки чому він і отримав свою назву [232, 233]. РЛН-2 продукується також і у невагітних жінок та чоловіків, що підтверджується широкою експресією РЛН-2 та RXFP-1 в інших тканинних, зокрема наявністю у передміхуровій залозі [234], насінневій плазмі [235], а також наявністю мРНК релаксину в ендометрії, децидуальній оболонці, плаценті, молочній залозі, нирках, печінці, підшлунковій залозі, скелетних м'язах, зв'язках, сухожиллях, суглобових тканинах, тимусі, щитоподібній залозі, надниркових залозах, головному мозку, судинах [24, 26] та серці [25]. РЛН-2 та його рецептори

експресуються в ендотеліальних клітинах, відділі гладких м'язів і vasa vasorum в артеріях і венах матково-крижової зв'язки, і в нервах, що проходять через неї [236]. Також встановлено залучення РЛН-2 до процесів запліднення за рахунок стимулюючого впливу на рухливість, капациацію, акросомну реакцію, відтік холестерину (ХС) та утилізацію глюкози в сперматозоїдах [237].

РЛН-2 визначається в низьких концентраціях в крові у молодих здорових осіб [238, 239, 240] через його паракринну та аутокринну функції [24], тоді як у вагітних жінок рівень РЛН-2 підвищується в понад 100 разів порівняно з чоловіками та невагітними жінками [24, 241]. Слід відзначити, що такі ж рівні спостерігаються і при визначенні про-РЛН-2, його зв'язуючого пептиду, який володіє вищою біологічною стабільністю та може більш точно відображати запаси ендогенного РЛН-2 [242]. Дуже низькі концентрації РЛН-2 у периферичному кровообізі можуть свідчити про те, що РЛН-2 здатен діяти як локально вивільнений медіатор, а не як циркулюючий гормон [243]. Рівень РЛН-2 значно підвищується в перший триместр вагітності та поступово знижується після 12 тижня [244]. В перший тиждень після пологів відзначається зниження рівнів РЛН-2, які потім підвищуються до рівнів невагітних жінок [241].

У невагітних жінок рівень РЛН-2 підвищується у лютеїновій фазі менструального циклу порівняно з фолікулярною або овуляторною фазами [245, 246, 247], тоді як терапія оральними контрацептивами знижує рівні РЛН-2 [239, 246, 248]. Водночас рівні РЛН-2 не відрізняються у жінок у пре- та постменопаузі [249, 250], що може свідчити про значущість не лише яєчників, а й інших джерел РЛН-2.

РЛН-2 володіє кардіопротекторними властивостями за рахунок антифібротичної, протизапальної, антиоксидантної, антиапоптичної, ангиогенної, антигіпертрофічної, ранозагоючої та вазодилатуючої дії [251, 252], що підтверджується широкою експресією релаксину і рецепторів релаксину у тканинах серцево-судинної системи та обумовлює його роль у регуляції серцево-судинної системи та дозволяє розглядати його як перспективний біомаркер ССЗ [27].

РЛН-2 залучений до патогенезу ГХ за рахунок його вазодилатуючої дії, що забезпечується широкою експресією РЛН-2 та його рецепторів RXFP-1 в тканинах серцево-судинної системи, зокрема судинах [24] та міокарді [25]. Ендогенний РЛН-2 виявляє вазорегуляторну активність, сприяючи вазодилатуючому фенотипу та зменшуючи жорсткість стінок артерій і відіграє важливу вазопротекторну роль при порушенні нормальної фізіологічної функції судин [253]. Судинорозширювальний ефект РЛН-2 реалізується за рахунок активації рецептора RXFP-1, який індукує ендотелій-залежне розслаблення судин через сигнальний шлях $G\alpha i2$ -протеїн/PI3K- β/γ /eNOS/NO [254]. РЛН-2 протидіє розвитку ендотеліальної дисфункції шляхом підвищення релаксації судин, опосередкованої NO та простагліцином, зокрема нормалізує рівні eNOS та коригує дисбаланс протаноїдів, що володіють вазоконстрикторними здібностями, та зменшує чутливість артерій до АТ II [255, 256, 257]. РЛН-2 підвищує біодоступність NO шляхом зменшення окислювального стресу та зниження рівня асиметричного диметиларгініну, який є ендегенним інгібітором eNOS, таким чином надаючи захисну дію проти АГ, індукованої АТ II [256, 258, 259]. Окрім того, РЛН-2 пригнічує активацію аргінази II, яка спричиняє окислювальне пошкодження каталітичного центру eNOS [260]. РЛН-2 також здатен зменшувати прояви ендотеліальної дисфункції, викликані АТ II, за рахунок пригнічення підвищеного мітохондріального поділу, в першу чергу шляхом зниження експресії Fis1 та Drp1 у мітохондріях ендотеліальних клітин та зменшення взаємодії між Fis1 та Drp1 [261].

Судинорозширювальний ефект РЛН-2 також опосередковується його протизапальною дією за рахунок протидії прозапальним цитокінам [262] і полегшення ендотеліальної дисфункції через інгібування секреції ET-1, зокрема за рахунок підвищення експресії рецепторів ендотеліну типу В у ендотеліальних клітинах [25], а також зменшення експресії мРНК ET-1 за рахунок пригнічення сигнального шляху ФНП- α [260]. Результати дослідження, проведеного в Німеччині, дозволяють розглядати РЛН-2 як потужний протизапальний агент раннього запалення судин, оскільки він зменшує експресію молекул адгезії ендотелію, експресію цитокінів та пригнічує адгезію моноцитів до ендотелію [263].

РЛН-2 знижує циркулюючі рівні прозапального цитокіну ІЛ-6 та експресію мРНК ІЛ-6, ІЛ-1 β і підвищує рівні протизапального цитокіну ІЛ-10 [264, 258]. Крім того, РЛН-2 протидіє ремоделюванню великих артерій і покращує податливість артерій незалежно від його вазодилатуючої дії при підвищеному АТ, зокрема за рахунок зменшення вмісту колагену [265].

РЛН-2 покращує вазодилатацію, залежну від ендотелію, та значно зменшує розвиток атеросклеротичних бляшок в зоні абсолютної бляшки і в області бляшки поблизу судинної стінки [258].

Розвиток атеросклерозу супроводжується підвищенням експресії РЛН-2 у артеріях, уражених атеросклерозом, та рівнів РЛН-2 у периферичному кровообізі, які поступово знижуються при прогресуванні захворювання, причому рівні РЛН-2 пов'язані з тяжкістю атеросклерозу. Таким чином, РЛН-2 залучений до компенсаторних механізмів при зниженому кровообізі на початкових стадіях атеросклерозу, проте даний механізм порушується на пізніх стадіях захворювання [266, 267].

Судинорозширювальна дія РЛН-2 також, вірогідно, опосередкована його ангиогенним ефектом за рахунок підвищення експресії мРНК судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) [268] та рівня VEGF у кровообізі [269].

Крім того, РЛН-2 виявляє потужний антифібротичний ефект, що опосередковано активацією рецепторів RXFP-1 [229]. РЛН-2 зменшує вміст колагену у судинах, проте незначно впливає на вміст еластину та не здійснює впливу на морфологію еластинових волокон, що було встановлено в експериментальній моделі ГХ [265].

Клінічні випробування виявили, що введення людського рекомбінантного РЛН-2 (серелаксину/RLX030) (СРЛН), рекомбінантної форми РЛН-2 людини, індукує помірне зниження САТ і діастолічного АТ (ДАТ), особливо у пацієнтів з ІХС [6], ГСН [270, 271, 272] та порушеннями функції печінки [273, 274].

ГХ супроводжується змінами обміну РЛН-2. У осіб з нормальним тиском, які мають спадкову схильність до ГХ, відзначаються більш низькі рівні РЛН-2 у периферичному кровообізі [275]. Наявність ГХ асоційована з більш низькими

рівнями РЛН-2 [276], що спостерігається також і у пацієнтів із маскованою гіпертензією [277] та у пацієнтів з гіпертензією «білого халату» [278], що може бути пов'язане з частковим виснаженням його ендogenous резервів у зв'язку з участю РЛН-2 у регуляції АТ [276].

РЛН-2 приймає участь у регуляції метаболізму глюкози, підґрунтям чого є подібність структури РЛН-2 до інсуліну та залучення рецепторів інсуліну і RXFP-1 до сигнального шляху активації Akt [279, 280], який приймає участь у мобілізації GLUT-4 до клітинної мембрани, що забезпечує утилізацію циркулюючої в крові глюкози клітинами [167]. Крім того, РЛН-2 сприяє виснаженню глікогену та викликає морфологічні зміни гепатоцитів, які відповідають функціональній активації, таким чином може відігравати важливу роль в модуляції метаболізму у гепатоцитах [281].

Підвищені рівні глюкози можуть стимулювати експресію ендogenous РЛН-2 [282], тоді як РЛН-2 індукує зниження рівня глюкози, що було виявлено у мишей з ожирінням, спричиненим дієтою з високим вмістом жиру [269] та генетичною моделлю цукрового діабету [268]. Гіпоглікемічний ефект РЛН-2 пов'язаний з його участю в патогенезі ІР через шлях cAMP/PKA/CREB/PGC1 α /PPAR γ [283] за рахунок модуляції метаболізму глюкози та мітохондріального біогенезу при ЦД2т [257]. Водночас РЛН-2 не впливає на рівні глюкози [256, 284] та глікованого гемоглобіну (HbA1c) [256, 285] в експериментальній моделі ЦД1т, що свідчить про його участь переважно в процесі ІР, а не дефіциту інсуліну.

РЛН-2 покращує перфузію м'язів та підвищує споживання глюкози м'язами, що стимулюється інсуліном, за умови споживання збалансованого раціону, та сприяє зменшенню ІР м'язів, яка спостерігається при споживанні дієти з підвищеним вмістом жиру, що продемонстровано в експерименті на мишах C57BL/6J [269]. Посилення метаболізму глюкози в м'язах супроводжується підсиленням м'язовим кровотоком та відповідає збільшенню відношення фосфорильованого Akt до загального Akt у шлунково-кишковому тракті [269], що підтверджує здатність РЛН-2 активувати сигнальний шлях AMPK/Akt, таким чином регулюючи клітинний метаболізм, у тому числі і в кардіоміоцитах [286].

РЛН-2 викликає посилення фосфорилування ERK1/2, Akt, AMPK та AS160, які є ключовими кіназами у регуляції обміну глюкози в міоцитах [286]. РЛН-2 обумовлює посилення судинної реакції м'язів на вплив інсуліну, що супроводжується підвищенням активності матриксної металопротеїнази-2 (ММП-2) та проензиму матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9), яка проявляється вазодилатацією, залежною від ендотелію, а також підвищенням щільності капілярної мережі скелетних м'язів за рахунок підвищення VEGF. РЛН-2 здатен знижувати підвищені рівні колагену III та IV в серці та колагену III в печінці, які були обумовлені вживанням дієти з високим вмістом жиру, що обумовлює його антифібротичний ефект. Крім того, зменшення рівня колагену в печінці супроводжується підвищенням чутливості гепатоцитів до інсуліну. Зниження білків екстрацелюлярного матриксу призводить до зменшення фосфорилування білка SMAD2, який опосередковує активацію рецептора трансформуючого фактору росту- β , що обумовлює антиапоптичну дію РЛН-2 [269]. Крім того, ймовірно, РЛН-2 зменшує IP шляхом регуляції запального процесу та зміщення його до протизапального профілю [26].

Метаболічний ефект РЛН-2 підтверджений і результатами епідеміологічних досліджень. Рівні РЛН-2 у периферичній крові підвищені у популяції вагітних жінок з ЦД1т [287], з гестаційним цукровим діабетом (ГЦД) у першому триместрі вагітності [288], у невагітних жінок з ЦД2т [289]. Крім того, є дані про підвищення рівнів РЛН-2 у вагітних з ГЦД в третьому триместрі вагітності, проте вони виявилися статистично незначущими [290]. Початкові стадії ЦД2т характеризуються підвищенням рівнів РЛН-2, що спостерігалось у пацієнтів з переддіабетом та вперше виявленим ЦД2т, в той час як пізніші стадії ЦД2т супроводжуються зниженням концентрації РЛН-2 [291], що обумовлено компенсаторними механізмами регуляції метаболізму глюкози.

Фундаментальні дослідження встановили, що РЛН-2 регулює енергетичний гомеостаз через модулювання ліпідомів кардіоміоцитів [292] та гепатоцитів [293] і зниження рівня експресії генів адипокінів адипонектину, лептину та несфатину-1 у вісцеральній жировій тканині [292]. Стимулюючий вплив РЛН-2 на рівні

поліненасичених жирних кислот [292] свідчить про потужний протекторний потенціал РЛН-2 з огляду на здатність омега-3 поліненасичених жирних кислот сприяти зменшенню рівнів серцево-судинної захворюваності [294] та смертності пацієнтів як загальної, так і обумовленої ССЗ [294, 295]. Релаксин ідентифіковано як секреторний фактор жирової тканини [296]. Також слід зазначити, що поліморфізм релаксину асоціюється з гіперхолестеринемією, ожирінням і цукровим діабетом [297]. Крім того, РЛН-2 впливає на харчову поведінку за рахунок зниження апетиту завдяки центральній дії, тим самим сприяючи втраті ваги [298].

В той же час, інший представник сімейства релаксинів релаксин-3 навпаки стимулює споживання їжі і призводить до збільшення ваги [299, 300] та регулює накопичення ліпідів в адипоцитах [300]. Проте впливу РЛН-2 на жирову тканину та масу тіла як у пацієнтів, зокрема у вагітних жінок з ГЦД [288], так і в експерименті у щурів не виявлено [292].

РЛН-2 також залучений до патогенезу мікро- та макросудинних ускладнень, що опосередковано його ангіогенною та ранозагоювальною дією [268, 269]. РЛН-2 покращує загоєння рани, у тому числі і в умовах гіперглікемії, що було продемонстровано на експериментальній моделі цукрового діабету [268]. Ранозагоювальна дія РЛН-2 опосередковується фактором 1α , що походить зі стромальних клітин (SDF- 1α), та VEGF, у тому числі за рахунок підвищення експресії мРНК SDF- 1α , eNOS та продукції NO_2^- / NO_3^- в рані. РЛН-2 бере участь у формуванні нових судин, переважно дрібних судин та капілярів, таким чином підвищуючи мікросудинну щільність, на користь чого свідчить підвищення CD31, CD34 та VEGFR-1, що є підтвердженням залучення механізму неоангіогенезу. Крім того, відзначається підвищення VEGFR-2 та VE-кадгерину, які є маркерами-ідентифікаторами попередників ендотеліальних клітин, що свідчить про неоваскулогенез. Таким чином, РЛН-2 здатен модулювати процес формування нових судин в ранах в умовах гіперглікемії з залученням механізмів як ангіогенезу, так і васкулогенезу. Також слід зазначити, що РЛН-2 підвищує експресію матричної металопротеїнази-11 (ММП-11) в субепітеліальній зоні та

ендотеліальних клітинах новоутворених капілярів, таким чином протидіючи надмірному фіброзу ран [268].

Здатність РЛН-2 приймати участь в регуляції обміну речовин є підґрунтям його антиоксидантної дії. Так, РЛН-2 може викликати підвищення карбонової кислоти, малату та амінокислот: аспарагінової кислоти, D(-)-2-аміномасляної кислоти, аспарагіну, глутаміну, проте обумовлювати зниження таурину [292]. Вплив РЛН-2 обумовлюється роллю даних речовин в метаболізмі. Глутамін має фундаментальне значення для обміну речовин, оскільки володіє широким спектром властивостей, зокрема приймає участь в обміні азоту, впливає на сигнальні шляхи, які забезпечують енергетичний метаболізм клітин та виконують протекторну функцію, є прекурсором антиоксиданту глутатіону, який протидіє розвитку окислювального пошкодження, захищаючи дихальний ланцюг мітохондрій, та приймає участь у синтезі нуклеотидів, нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату тощо [301]. Аспартат та малат є компонентами малат-аспартатної цитозольної системи, яка забезпечує окислення цитозольного нікотинамідаденін-динуклеотиду, таким чином забезпечуючи взаємодію цитозольної та мітохондріальної складової енергетичного обміну клітини та функціонування дихального ланцюга мітохондрій [302]. Аспарагін адаптує реакції клітинного гомеостазу до зберігання та доступності енергетичних метаболітів та приймає участь у синтезі аміаку. В умовах дефіциту глутаміну аспарагін здатен підвищувати виживання та ріст клітин та запобігає розвитку апоптозу, обумовленого дефіцитом глутаміну [303, 304].

РЛН-2 зменшує окислювальний стрес за рахунок зменшення секреції АФК, мітохондріального супероксиду і, як наслідок, зменшення перекисного окислення ліпідів клітинної мембрани [261, 305]. Крім того, РЛН-2 бере участь у регуляції енергетичного обміну клітин в умовах гіпоксії, підвищуючи активність мітохондрій, зокрема захищаючи мітохондріальний дихальний ланцюг та підвищуючи мембранний потенціал мітохондрій, а також відкриття перехідних мітохондріальних мембранних пор [305]. Антиоксидантний ефект РЛН-2 також полягає у його здатності попереджувати окислювальну дисфункцію мітохондрій за рахунок зменшення активності каспази 3 та каспази 9, таким чином порушуючи

активацію внутрішнього апоптичного шляху, який регулюється каскадом каспази 9/3, що свідчить про його антиапоптичний ефект [305]. В той же час слід відзначити, що РЛН-2 не впливає на активність каспази 8, яка залучена до зовнішнього апоптичного шляху [305].

РЛН-2 реалізує дані ефекти за рахунок підвищення активності таких антиоксидантних ферментів, як супероксиддисмутаза [260, 306, 307], каталаза та глутатіонпероксидаза [306]. РЛН-2 здатен впливати на регуляцію глутатіону, що проявляється підвищенням внутрішньоклітинного рівня глутатіону як в нормальних умовах, так і в умовах окислювального стресу [305, 306]. В основі антиоксидантної активності РЛН-2 лежать непрямі механізми, а не його специфічна хімічна активність, на користь чого свідчить його низька здатність поглинати радикали кисню [305].

Крім того, РЛН-2 обумовлює підвищення рівня ядерного фактору 2, пов'язаного з еритроїдом 2 (Nrf2), індукуючи його переміщення з цитозолу до ядра клітини, що в свою чергу призводить до підвищення рівня гемооксигенази-1 (НО-1), таким чином активуючи сигнальний шлях Nrf2/НО-1, який відіграє ключову роль у протидії гіпоксії, обумовленій окислювальним пошкодженням та апоптозом [306]. Ще одним механізмом цитопротекторного ефекту РЛН-2 є його залучення у протиапоптичний сигнальний шлях PI3K/Akt [260, 279], а також у проапоптичний шлях Bax/Bcl-2 в умовах гіперглікемії, зменшуючи експресію даного протеїну [256]. РЛН-2 також підвищує виживання клітин та зменшує апоптоз, а також зменшує вираженість гіпертрофії кардіоміоцитів, що обумовлено гіперглікемією, за рахунок регуляції сигнального шляху Notch-1 шляхом активації експресії Notch-1 та Hes1 [307].

Кардіопротекторні властивості РЛН-2 обумовлюють його залучення до патогенезу й іншої кардіоваскулярної патології, зокрема СН. Рівень РЛН-2 значно підвищується при розвитку СН, оскільки підвищення тиску наповнення шлуночків, що характерно для дилатації серця, регулює експресію РЛН-2 [25]. Підвищення рівнів РЛН-2 є компенсаторним за рахунок вазодилатуючого ефекту, оскільки проведення інтенсивної судинорозширювальної терапії, зокрема нітропрусидом

натрію, пацієнтам з СН призводить до відстроченого зниження рівнів РЛН-2 у плазмі, що спостерігали у дослідженні через 48 годин після проведеного лікування [25].

РЛН-2 здатен сприяти покращенню діастолічної дисфункції та СН зі збереженою ФВ ЛШ [308], оскільки сприяє зменшенню ремоделювання ЛШ [309]. Так, перенесення гену РЛН-2 в кардіоміоцити передньої стінки ЛШ сприяє покращенню діастолічної дисфункції, що встановлено в експерименті у щурів зі змодельованим перенавантаженням тиском за рахунок збільшення фосфорилювання ділянок Ser16- і Thr17 фосфоламбану без підвищення його загальної кількості через активацію шляху PI3K/Akt, зокрема ядерно-спрямоване фосфорилювання Ser473- та Thr308- Akt, чим самим підвищує активність SERCA2a без зміни її рівнів [310]. Окрім того, РЛН-2 сприяє зменшенню розмірів кардіоміоцитів, таким чином протидіючи прогресуванню ГМЛШ [310, 256]. РЛН-2 здатен попереджувати пошкодження серця, викликане ішемією/реперфузією, зокрема за рахунок зменшення інфільтрації макрофагів в прикордонній зоні інфаркту міокарда, так завдяки зменшенню розміру інфарктного рубця та середнього розміру міоцитів [264].

Дана біологічна дія РЛН-2 підтверджується і результатами інших досліджень, які встановили, що рівні РЛН-2 підвищені у пацієнтів з СН [25, 311, 312, 313, 314], корелюючи з її ступенем та ФК [313, 314], зокрема при розвитку важкої СН відзначаються ще вищі рівні РЛН-2 [25, 312, 313].

РЛН-2 володіє антиаритмічною дією завдяки його здібності послаблювати електричне ремоделювання серця [315], що було підтверджено встановленим діагностичним потенціалом РЛН-2 у пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП) [316, 317, 318]. Підвищення рівнів РЛН-2 при ФП обумовлено його антифібротичною, протизапальною та антиоксидантною активністю, що підтверджується встановленими зв'язками РЛН-2 з молекулами, залученими до фіброзу, запалення та окислювального стресу, зокрема альфа-дефензину 3 (DEFA3), ІЛ-6, ФНП-а, TGF β , PCP та H 2 O 2 [316, 318]. РЛН-2 сприяє пригніченню міграції нормальних серцевих фібробластів передсердя людини (NHCF-A) та знижує експресію мРНК і

рівні білка профібрознаї молекули трансформуючого фактора росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), що підтверджує антифібротичну роль РЛН-2 у NHCF-A [318]. РЛН також здатен попереджувати розвиток спонтанної шлуночкової тахікардії при ішемічно-реперфузійному пошкодженні міокарда, зокрема РЛН-2 сприяє зменшенню частоти та тривалості епізодів шлуночкової тахікардії і збільшує швидкість провідності в міокарді ЛШ та прикордонній зоні інфаркту міокарда, що обумовлено його антифібротичною, антигіпертрофічною та протизапальною дією [264].

Антифібротична дія РЛН-2 реалізується за рахунок зменшення рівня патологічної продукції екстрацелюлярного матриксу шляхом пригнічення його синтезу та секреції міофібробластами [229], зокрема з огляду на регуляцію сигнального шляху Notch-1, оскільки Notch-1 виявляє антагоністичний вплив до сигнального шляху трансформуючий фактор бета I (TGF- $\beta 1$)/Smad3, чим самим порушує трансформацію фібробластів в міофібробласти [319, 320]. В умовах гіперглікемії РЛН-2 сприяє зменшенню проліферації та диференціації фібробластів передсердь та шлуночків і секреції С-кінцевого пептиду проколагену I типу (PICP) та амінокінцевого пептиду проколагену III типу (PIINP), як і експресії мРНК проколагену I та III типів в серцевих фібробластах в гіперглікемічних умовах, таким чином порушуючи відкладення колагену I та III [282, 319]. Слід відзначити, що у пацієнтів з ХСН виявлено кореляційні зв'язки рівнів РЛН-2 з колагеном I [313]. РЛН-2 регулює експресію та активність матриксних металопротеїназ, зокрема підвищуючі рівні ММП-2 та ММП-9 та пригнічує активність тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ-1 (TIMP-1), що призводить до ремоделювання позаклітинного матриксу та проявляється вазодилатуючою відповіддю [264, 269, 285]. Крім того, РЛН-2 здатен нівелювати пригнічуючий вплив трансформуючий фактор росту- β (ТФР- β) на ММП-2 та ММП-9 та стимулюючий вплив на TIMP-1, тим самим виявляючи свій антифібротичний ефект [319]. Вищезазначене дозволяє розглядати РЛН-2 як регулятор гомеостазу колагену [238].

Антифібротична дія РЛН-2 обумовлює і його ренопротекторний ефект, що реалізується за рахунок пригнічення синтезу та секреції фібронектину, який

стимулюється впливом ТФР- β [321, 322]. З іншого боку, в експериментальній моделі ЦД1т з діабетичною нефропатією РЛН-2 не виявляє антифібротичної дії, зокрема не встановлено зниження рівня колагену 1 в клубочках нирок та пригнічення фосфорилування Smad2, що обумовлено відсутністю гену рецептору RXFP-1 в мезенгіальних клітинах, пошкодження яких є одним з ключових патогенетичних ланок діабетичної нефропатії, на відміну від гладком'язових клітин судин, каналцевих епітеліальних клітин та ниркових фіброblastів, в яких виявлена експресія гену рецептору RXFP1, що пояснює ренопротекторний ефект РЛН-2 при інших захворюваннях нирок [285].

Плейотропні ефекти РЛН-2 є підґрунтям не лише його діагностичного, але і терапевтичного потенціалу при менеджменті багатьох захворювань, у тому числі і серцево-судинної патології, що було досліджено в клінічних випробуваннях, зокрема внутрішньовенне введення СРЛН при ГСН [270, 271, 272], стабільній ІХС [6], печінковій [262, 273, 274] та нирковій недостатності [262, 323], підшкірна ін'єкція СРЛН при системній склеродермії [324, 325, 326] та пероральне введення РЛН-2 свиней при захворюваннях периферичних артерій [327]. Безпека, гарна переносимість та клінічні ефекти СРЛН підтверджені в I та II фазах клінічних досліджень [328, 329, 330]. Крім того, потужна антифібротична, антигіпертрофічна та протизапальна дія дозволяють розглядати терапевтичні можливості СРЛН при лікуванні СН зі збереженою ФВ ЛШ [331].

Висновки до розділу 1:

1. Коморбідність ГХ та ЦД2т обумовлює підвищення ризику серцево-судинних ускладнень, що забезпечується двобічним потенціюванням патогенетичних механізмів кожного з захворювань.
2. ГХ та ЦД2т характеризуються наявністю спільних патогенетичних механізмів, таких як дисрегуляція СНС, гіперактивація РААС, ІР, запалення та підвищена імунна відповідь, затримка натрію в організмі, ендотеліальна дисфункція, окислювальний стрес, що забезпечує коморбідний перебіг даних захворювань.

3. КТС виявляє кардіопротекторні ефекти, зокрема антиадренергічну, антигіпертензивну, вазодилатуючу, антиоксидантну, ангіогенну, протизапальну та імуномодулюючу дію, а також метаболічний ефект, беручи участь у метаболізмі глюкози та ліпідному обміні, що дозволяє розглядати КТС як перспективний біомаркер кардіометаболічних захворювань.
4. РЛН-2 володіє широким колом біологічних ефектів, зокрема судинорозширювальною, антифібротичною, ангіогенною, протизапальною, антиоксидантною, антиапоптичною дією та бере участь у регуляції енергетичного гомеостазу, що обумовлює його діагностичний потенціал при серцево-судинних і кардіометаболічних захворюваннях.

Результати розділу 1 висвітлено у наступних наукових публікаціях:

1. Панкова О.А. Катестатин як регулятор активності симпатичної нервової системи та його вплив на розвиток і прогресування гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2021. № 2 (42). С. 49-54. <https://doi.org/10.31071/promedosvity2021.02.049>
2. Панкова О.А. Релаксин-2 – перспективний біомаркер кардіометаболічних захворювань. *Міжнародний медичний журнал*. 2022. № 1 (109), Т. 28. С. 11-16. <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2022-1-2w>
3. Панкова О.А. Роль катестатину у регуляції метаболічних розладів. *Медична наука України*. 2022. № 18 (2). С. 69-78. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2022.09>
4. Панкова О.А. Потенціал катестатину у діагностиці серцево-судинних захворювань: сучасні дані та перспективи. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2022. №2. С. 43-48. <https://doi.org/10.15407/internalmed2022.02.043>
5. Панкова О.А. Патогенетична роль катестатину в розвитку та прогресуванні гіпертонічної хвороби. *Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоров'я світового співтовариства: матеріали міжнародної*

- науково-практичної конференції, м. Одеса, 19-20 лютого 2021 р. Одеса, 2021. С. 65-71.
6. Панкова О. Роль релаксину-2 у регуляції вуглеводного обміну. *Актуальні питання біомедичних наук*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю до Всесвітнього дня анатомії, м. Харків, 13 жовтня 2021 р. Харків, 2021. С. 113-115.
 7. Панкова О. Релаксин-2 як один з провідних факторів модуляції метаболізму. *XXVI міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених*: матеріали XXVI міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 11-12.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

Дослідження за дизайном – проспективне когортне одноцентрове дослідження з періодом спостереження 12 місяців.

Пацієнтів залучено до дослідження з листопада 2021 р. по лютий 2022 р. Дослідження проведено на базі терапевтичного відділення Медико-санітарної частини ПрАТ «Харківський тракторний завод» та кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківського національного медичного університету.

Дослідження проведено у відповідності до всіх принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, вимог статуту Української асоціації з біоетики, настанови з належної клінічної практики (ICH GCP E6(R2), 2016) та законодавства України. Протокол дослідження був схвалений локальною комісією з питань етики та біоетики Медико-санітарної частини ПрАТ «Харківський тракторний завод» (дата схвалення: 21 вересня 2021 р.), розглянутий Комісією з питань біоетики Харківського національного медичного університету (№ 8 від 03.05.2023 та №17 від 06.03.2024). З кожним учасником дослідження проведена детальна бесіда щодо суті, мети, переваг та потенційних ризиків дослідження і запланованих процедур дослідження. Кожний учасник дослідження добровільно надав письмову інформовану згоду на участь у дослідженні до проведення будь-яких процедур дослідження.

Обстежено 106 пацієнтів з ГХ та 30 практично здорових осіб. Залежно від наявності супутнього ЦД2т, пацієнти з ГХ були розподілені на 2 групи: до I групи залучено 55 пацієнтів з ГХ та ЦД2т, до II групи – 51 пацієнта з ГХ без ЦД2т.

Критерії включення:

- 1) вік пацієнтів старше 50 років для чоловіків та 55 років для жінок;
- 2) наявність у жінок постменопаузального періоду, як природного, так і внаслідок хірургічної стерилізації щонайменше протягом 12 місяців;
- 3) наявність ГХ II стадії, 2-3 ступеню;
- 4) отримання пацієнтами стабільної супутньої терапії принаймні упродовж 4 тижнів до скринінгу.

Критерії виключення:

1) вторинна АГ; 2) ЦД1т; 3) декомпенсація ЦД2т ($HbA1c \geq 9,5\%$); 4) інсулінозалежна форма ЦД2т; 5) неконтрольована АГ, яка проявляється САТ >180 мм рт.ст. та ДАТ >110 мм рт.ст. в стані спокою на візиті День 1; 6) ХХН ($pШКФ \leq 60$ мл/хв./ $1,73 \text{ м}^2$, за формулою MDRD); 7) інфаркт міокарда або ішемічний інсульт в анамнезі; 8) коронарографія, що супроводжувалась балонною ангіопластиком або стентуванням; 9) аортокоронарне шунтування; 10) СН; 11) гемодинамічно-значущі вади серця (вроджені або набуті); 12) тяжкі порушення ритму та провідності; 13) аутоімунні захворювання; 14) системні захворювання сполучної тканини; 15) запальні захворювання кишківника; 16) регулярний прийом пероральних глюкокортикостероїдів; 17) прийом лікарських засобів, які впливають на метаболізм статевих гормонів (тамоксифен, прогестин, естроген, тестостерон); 18) онкологічні захворювання на момент скринінгу або в анамнезі впродовж 2 років до скринінгу; 19) гострі інфекційні захворювання або хронічні інфекційні захворювання в стадії загострення; 20) тяжка супутня патологія (захворювання печінки, шлунково-кишкового тракту, дихальної системи, імунологічні захворювання, гематологічні захворювання, психічні захворювання та інші), які розглядаються дослідником як такі, що можуть вплинути на достовірність результатів дослідження; 21) зловживання алкоголем чи наркотичними речовинами.

Верифікацію діагнозу ГХ та її ступеню проведено згідно з наказом МОЗ України №384 від 24.05.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії», клінічної настанови Асоціації кардіологів України «Артеріальна гіпертензія» (2017) [332] і настанови ESC/ESH 2018 щодо лікування артеріальної гіпертензії [53].

Верифікацію діагнозу ЦД2т проведено згідно з наказом МОЗ України №1118 від 21.12.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» та настанов Американської діабетологічної асоціації (ADA) (2021, 2022) [333, 334].

Усім учасникам дослідження проведено комплексне клінічне обстеження, лабораторні та інструментальні дослідження, проведено їх анкетування за допомогою опитувальника оцінки ЯЖ SF-36 та опитувальника пацієнта з ГХ на візиті скринінгу. Також проведено домашній моніторинг АТ шляхом самомоніторингу АТ кожним учасником дослідження упродовж першого місяця дослідження та спостереження щодо розвитку кінцевих точок дослідження упродовж 12 місяців (Рис. 2.1.1).

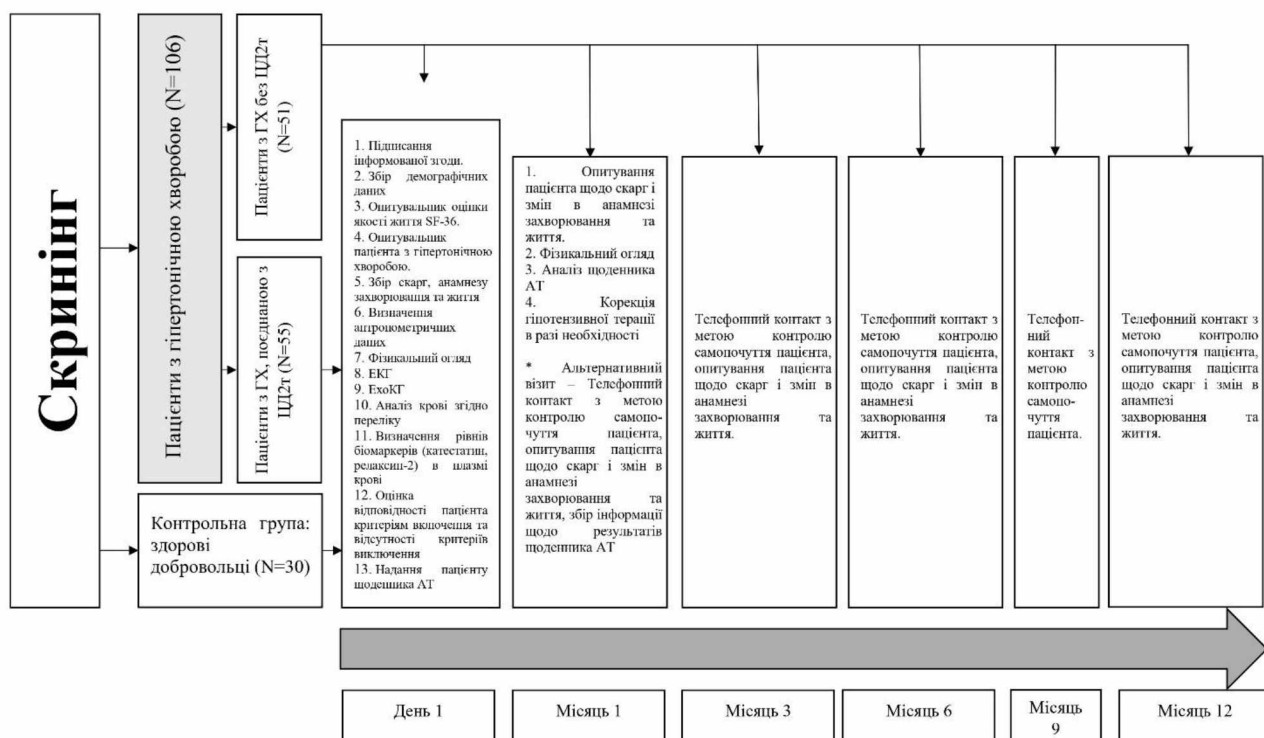


Рисунок 2.1.1. Дизайн дослідження, включно з візитами дослідження та запланованими на них процедурами

2.2. Клініко-анамнестична та лабораторно-інструментальна характеристика обстежених пацієнтів

Середній вік учасників дослідження становив $64,06 \pm 8,44$ років, серед учасників дослідження переважали жінки (76; 55,88%) (Табл. 2.2.1). Учасники дослідження переважно мали надлишкову вагу, зокрема ІМТ становив $29,57 \pm 3,63$ кг/м², окружність талії — $103,98 \pm 12,71$ см, 52 особи (38,24%) мали ожиріння.

Таблиця 2.2.1

Клініко-анамнестична характеристика учасників дослідження

Параметр	Вибірка дослідження (n=136)	Пацієнти з ГХ (n=106)	Контрольна група (n=30)	p
Демографічні показники				
Жіноча стать, n (%)	76 (55,88%)	59 (55,66%)	17 (56,67%)	0,922
Вік, роки	64,06±8,44	64,94±8,68	60,93±6,77	0,021
Вік>65 років, n (%)	62 (45,59%)	53 (50,00%)	9 (30,00%)	0,052
Клінічні та антропометричні показники				
Зріст, см	170,52±7,32	170,33±7,45	171,17±6,93	0,583
Вага, кг	86,19±13,36	87,97±13,88	79,91±8,96	0,003
ІМТ, кг/м ²	29,57±3,63	30,24±3,67	27,20±2,28	<0,001
Окружність шиї, см	38,89±2,80	39,41±2,65	37,05±2,54	<0,001
Окружність талії, см	103,98±12,71	106,75±12,54	94,17±7,42	<0,001
Окружність стегон, см	108,47±8,70	109,75±9,22	103,93±4,16	<0,001
Відношення окружності талії до окружності стегон	0,96±0,08	0,97±0,08	0,91±0,06	<0,001
Окружність зап'ястя, см	18,00 (17,00; 19,00)	18,00 (17,50; 19,00)	17,00 (16,00; 17,88)	<0,001
Окружність передпліччя, см	25,94±2,60	26,00±2,68	25,70±2,29	0,572
Окружність литки, см	37,06±3,20	36,90±3,11	37,62±3,51	0,278
Окружність щиколотки, см	22,50 (22,00; 24,00)	22,00 (22,00; 23,00)	23,00 (22,00; 25,00)	0,062

Продовження таблиці 2.2.1

«Офісний» АТ:				
САТ, мм рт.ст.	135,28±10,32	139,49±7,24	120,40±3,50	<0,001
ДАТ, мм рт.ст.	82,10±4,25	83,25±4,08	78,03±1,45	<0,001
ЧСС, уд./хв.	72,38±9,18	72,28±9,87	72,73±6,24	0,763
Ступінь ГХ:			–	
2 ступінь		74 (69,81%)	–	
3 ступінь		32 (30,19%)	–	
Анамнестичні показники				
Тривалість ГХ, роки		12,00 (9,00; 20,00)	–	
Ожиріння, n (%)	52 (38,24%)	50 (47,17%)	2 (6,67%)	<0,001
Паління, n (%)	31 (22,79%)	23 (21,70%)	8 (26,67%)	0,567
Паління в анамнезі, n (%)	28 (26,67%)	20 (24,10%)	8 (36,36%)	0,247
Спадкова схильність до:				
ГХ, n (%)	97 (71,32%)	81 (76,42%)	16 (53,33%)	0,014
ЦД2т, n (%)	25 (18,38%)	24 (22,64%)	1 (3,33%)	0,016
ССЗ, n (%)	64 (47,06%)	57 (53,77%)	7 (23,33%)	0,003

Пацієнти з ГХ порівняно з практично здоровими добровольцями були старше ($p=0,021$) та частіше мали ожиріння ($p<0,001$), а також спадкову схильність до ГХ ($p=0,014$), ЦД2т ($p=0,016$) та ССЗ ($p=0,003$). 74 пацієнти (69,81%) мали ГХ 2 ступеня, 32 (30,19%) – ГХ 3 ступеня. Середня тривалість ГХ становила 12,00 (9,00; 20,00) років. Пацієнти з ГХ мали достовірно вищі показники антропометричних параметрів, зокрема ваги ($p=0,003$), ІМТ ($p<0,001$), окружностей шиї ($p<0,001$), талії ($p<0,001$), стегон ($p<0,001$), зап'ястя ($p<0,001$) і співвідношення окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС) ($p<0,001$), а також «офісного» САТ ($p<0,001$) та діастолічного АТ (ДАТ) ($p<0,001$).

Всі пацієнти з ГХ отримували стабільну антигіпертензивну терапію, зокрема іАПФ (58; 54,72%), БРА (43; 40,57%), блокатори кальцієвих каналів (БКК) (44; 41,51%), тiazидні та тiazидоподібні діуретики (61; 57,55%), β -блокатори (68; 64,15%) (Табл. 2.2.2). Крім того, більшість пацієнтів отримувала гіполіпідемічну (стати́ни) (63; 59,43%) та антитромботичну терапію (83; 78,30%).

Таблиця 2.2.2

Супутня терапія пацієнтів з гіпертонічною хворобою

Фармакологічна група препаратів	n (%)
Антигіпертензивна терапія	
іАПФ	58 (54,72%)
БРА	43 (40,57%)
БКК	44 (41,51%)
діуретики	61 (57,55%)
β -блокатори	68 (64,15%)
Статини	63 (59,43%)
Антитромботична терапія	83 (78,30%)

Проведено порівняльний аналіз лабораторних параметрів учасників дослідження, що представлено у таблиці 2.2.3.

Таблиця 2.2.3

Порівняльна характеристика лабораторних параметрів учасників дослідження

Параметр	Вибірка дослідження (n=136)	Пацієнти з ГХ (n=106)	Контрольна група (n=30)	p
Інсулін, мкМО/мл	9,14 (5,38; 16,42)	12,03 (6,46; 18,85)	5,43 (4,82; 6,12)	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,28 (4,80; 7,82)	6,15 (4,90; 8,32)	4,85 (4,68; 5,18)	<0,001
Індекс НОМА-IR (%)	2,70 (1,19; 6,09)	3,94 (1,53; 6,56)	1,14 (1,02; 1,36)	<0,001

Продовження таблиці 2.2.3

НbA1c (%)	5,71 (5,20; 7,05)	6,37 (5,41; 7,47)	5,04 (4,90; 5,25)	<0,001
Креатинін, мкмоль/л	78,02±11,04	78,20±11,27	77,37±10,35	0,717
Сечова кислота, мкмоль/л	324,56±85,16	346,12±81,88	248,37±42,25	<0,001
рШКФ, мл/хв./1.73 м ²	72,91 (67,18; 80,00)	72,36 (66,33; 80,34)	74,42 (72,10; 77,64)	0,304
Загальний ХС, ммоль/л	5,94±1,27	6,08±1,26	5,45±1,19	0,016
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	3,69±1,12	3,85±1,14	3,16±0,87	0,003
ХС ЛПВЦ, ммоль/л	1,36 (1,14; 1,62)	1,29 (1,10; 1,55)	1,58 (1,45; 1,77)	<0,001
ХС ЛПДНЦ, ммоль/л	0,72 (0,55; 0,94)	0,81 (0,60; 0,96)	0,56 (0,47; 0,64)	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,86 (1,37; 2,48)	2,07 (1,46; 2,68)	1,39 (1,18; 1,65)	<0,001
КА	3,42±1,26	3,73±1,21	2,30±0,69	<0,001

Пацієнти з ГХ мали достовірно вищі показники сечової кислоти, параметрів вуглеводного обміну, зокрема інсуліну ($p<0,001$), глюкози ($p<0,001$), НbA1c ($p<0,001$) та індексу НОМА-IR ($p<0,001$), параметрів ліпідного обміну, таких як загальний ХС ($p=0,016$), ХС ЛПНЦ ($p=0,003$), ХС ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЦ) ($p<0,001$), ТГ ($p<0,001$) та коефіцієнт атерогенності (КА) ($p<0,001$), в той час як рівні ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЦ) були більш низькими ($p<0,001$) порівняно з практично здоровими добровольцями (Табл. 2.2.3).

Параметри електрокардіографічного обстеження достовірно не відрізнялись у пацієнтів з ГХ та практично здорових добровольців, за виключенням QT, \pm QT та ЕКГ-ознак ГМЛШ, зокрема вольтажного критерію Корнелла, добутку Корнелла та індексу Соколова-Лайона (Табл. 2.2.4).

Таблиця 2.2.4

Порівняльна характеристика електрокардіографічних параметрів учасників дослідження

Параметр	Вибірка дослідження (n=136)	Пацієнти з ГХ (n=106)	Контрольна група (n=30)	p
Електрокардіографічні параметри:				
P, мс	98,57±18,09	99,37±17,29	95,77±20,75	0,338
PR, мс	157,53±25,39	157,10±23,15	159,03±32,51	0,763
QRS, мс	81,00 (77,00; 89,25)	81,00 (77,00; 91,00)	83,00 (79,00; 87,75)	0,211
QT, мс	374,69±25,23	377,02± 24,03	366,47±27,98	0,043
QTc, мс	407,69±17,02	408,92± 17,47	403,37±14,79	0,115
±QT, мс	35,15±11,44	35,73±11,62	33,10±10,71	0,031
±QTc, мс	38,02±12,49	38,67±12,76	35,73±11,40	0,257
QTstd, мс	11,20±3,70	11,40±3,79	10,50±3,33	0,243
RR, мс	851,37±127,14	854,75±137,05	839,40±83,99	0,453
±RR, мс	58,50 (35,00; 92,25)	58,50 (35,00; 90,50)	58,50 (36,00; 91,25)	0,914
dRR, мс	18,00 (11,00; 26,00)	17,50 (11,00; 26,00)	20,50 (12,25; 32,50)	0,366
Вольтажний критерій Корнелла, мм	15,09±6,15	15,90±6,47	12,25±3,74	<0,001
Добуток Корнелла, мм×мс	1192,71 (943,71; 1488,63)	1227,99 (990,35; 1490,97)	1036,33 (787,26; 1241,61)	0,037
Індекс Соколова-Лайона, мм	18,75±5,75	19,43±5,87	16,35±4,61	0,009

Крім того, виявлено гірші показники ехокардіографічного обстеження у пацієнтів з ГХ порівняно з учасниками контрольної групи, що пов'язано з наявністю у пацієнтів ГМЛШ, оскільки в дане дослідження були залучені пацієнти з ГХ II стадії (Табл. 2.2.5).

Таблиця 2.2.5

Порівняльна характеристика ехокардіографічних параметрів учасників дослідження

Параметр	Вибірка дослідження (n=136)	Пацієнти з ГХ (n=106)	Контрольна група (n=30)	p
КДР, мм	49,32± 4,98	51,00±3,92	43,39±3,62	<0,001
КСР, мм	31,79± 4,09	33,16±3,34	26,97±2,57	<0,001
КДО, мл	116,05± 26,86	124,63±22,59	85,73±17,02	<0,001
КСО, мл	41,00 (32,00; 48,00)	44,00 (38,00; 51,00)	27,00 (22,00; 31,50)	<0,001
іКДО, мл/м ²	58,44±11,27	62,39±8,70	44,48±7,64	<0,001
іКСО, мл/м ²	20,76±5,57	22,62±4,64	14,19±3,02	<0,001
ФВ, %	64,85±3,90	63,90±3,55	68,22±3,19	<0,001
УО, мл	74,63±15,06	79,23±12,62	58,40±11,38	<0,001
іУО, мл/м ²	37,65±6,33	39,72±4,96	30,32±5,14	<0,001
МШП, мм	10,13±1,93	11,02±1,00	6,97±0,67	<0,001
ЗСЛШ, мм	11,15±1,92	12,05±0,94	7,97±0,72	<0,001
ВТСЛШ	0,45±0,06	0,47±0,05	0,37±0,03	<0,001
ММЛШ, г	201,24±65,92	230,23±40,35	98,83±20,30	<0,001
іММЛШ, г/м ²	101,02±29,69	115,11±14,24	51,24±9,02	<0,001
ЛП, мм	32,85±4,46	34,08±4,02	28,50±3,00	<0,001
іОЛП, мл/м ²	21,52±8,02	23,41±7,87	14,83±4,01	<0,001
ПП, мм	31,18±3,96	32,72±2,89	25,73±1,80	<0,001
ПШ, мм	27,13±3,35	28,21±2,81	23,30±2,07	<0,001

Пацієнти з ГХ мали достовірно нижчу ЯЖ, визначену за допомогою опитувальника SF-36, ніж практично здорові добровольці (Табл. 2.2.6).

Таблиця 2.2.6

Характеристика параметрів якості життя учасників дослідження за результатами опитувальника SF-36

Параметр	Вибірка дослідження (n=136)	Пацієнти з ГХ (n=106)	Контрольна група (n=30)	p
Опитувальник якості життя SF-36:				
PF	85,00 (70,00; 91,25)	82,50 (70,00; 90,00)	97,50 (90,00; 100,00)	<0,001
RP	75,00 (50,00; 100,00)	75,00 (25,00; 75,00)	100,00 (100,00;100,00)	<0,001
BP	62,00 (52,00; 84,00)	62,00 (51,00; 74,00)	92,00 (84,00; 100,00)	<0,001
GH	55,01±15,66	50,28±12,98	71,73±12,71	<0,001
VT	55,00 (45,00; 70,00)	50,00 (45,00; 65,00)	65,00 (56,25; 75,00)	<0,001
SF	75,00 (62,50; 87,50)	75,00 (50,00; 87,50)	93,75 (87,50; 100,00)	<0,001
RE	100,00 (66,67; 100,00)	83,33 (33,33; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	0,002
MH	57,18± 14,16	54,87±13,94	65,33±11,90	<0,001
PCS	47,21±7,42	44,90±6,43	55,36±4,27	<0,001
MCS	44,50±7,25	43,41±7,36	48,32±5,41	<0,001

Результати опитувальника пацієнта з ГХ у вибірці дослідження становили 13,00 (9,00; 16,00) балів. У пацієнтів з ГХ встановлено вищі показники результатів

даного опитувальника, ніж у практично здорових осіб (14,00 [12,00; 16,00] порівняно з 6,00 [5,00; 8,00]; $p < 0,001$) (Рис. 2.2.1).

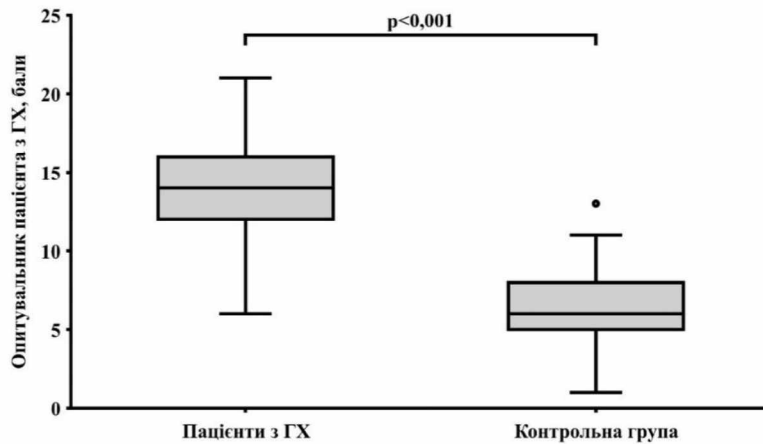


Рисунок 2.2.1. Результати опитувальника пацієнта з гіпертонічною хворобою у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та практично здорових добровольців

2.3. Методи дослідження

При проведенні даного дослідження використано сукупність загальнонаукових та спеціальних методів дослідження.

Серед загальнонаукових методів дослідження застосовано методи емпіричного та теоретичного досліджень, у тому числі діалектичний, формально-логічний, системно-структурний, порівняльний методи, метод узагальнення. Діалектичний метод дозволив дослідити основні поняття, що використані в роботі, вивчити різноманітні явища в контексті їх виникнення, розвитку та існування. Формально-логічний метод надав можливість сформулювати позиції та рекомендації, що ґрунтуються на принципах визначеності і послідовності суджень. Використання системно-структурного методу дозволило визначити особливості патогенетичних механізмів ГХ та ЦД2т та виокремити ознаки кожного з них й патогенетичну роль КТС та РЛН-2. Метод порівняння дозволив виявити подібність або відмінність предметів дослідження, встановити загальні ознаки та особливості порівнювальних предметів. Метод спостереження дозволив дослідити певні характеристики стану пацієнтів як у певний момент, так і протягом проміжку часу шляхом систематичної фіксації їх ознак.

Спеціальні методи дослідження включали в себе загальноклінічні, лабораторні (біохімічні, імуноферментні), інструментальні методи, метод анкетування, аналітико-статистичні методи. Дані методи дослідження детально описані у даному розділі.

2.3.1. Загальноклінічні методи дослідження

Кожному учаснику дослідження виконано ретельний збір скарг, опитування щодо анамнезу хвороби та анамнезу життя, опитування щодо супутньої терапії, визначення основних фізіологічних показників, фізикальний огляд та визначення антропометричних показників на візиті скринінгу.

Антропометричні дані включали зріст, вагу, ІМТ, окружності талії та стегон, ОТ/ОС, окружності шиї, зап'ястя, передпліччя, гомілки, щиколотки та були виміряні дослідником під час візиту День 1. Усі антропометричні показники визначені за стандартними методиками [335, 336] у положенні стоячи, у легкому одязі та без взуття, в окремій кімнаті, після спорожнення сечового міхура. Зріст вимірювали за допомогою ростомірної дошки з точністю до 0,5 см. Вага вимірювалася цифровими вагами з точністю до 100 г. ІМТ визначався за допомогою формули Кетле як відношення ваги (кг) до зросту, зведеного у квадрат (m^2). Окружність талії вимірювали за допомогою вимірної стрічки на рівні середини відстані між нижнім краєм останнього пальпованого ребра та вершиною гребеня клубової кістки. Окружність стегон вимірювали за максимальною окружністю над сідницями. ОТ/ОС розраховували як відношення окружності талії до окружності стегон. Окружність шиї вимірювалася на горизонтальній середній лінії шиї, між точкою трохи нижче щитоподібного хряща на передній частині шиї та тим же рівнем шийного відділу хребта, приблизно на рівні C4-C5. Окружність передпліччя вимірювали в середині передпліччя, між ліктьовим відростком і шилоподібним відростком. Окружність зап'ястя вимірювали дистальніше від променевих і ліктьових шилоподібних відростків. Під час вимірювання окружності литок і щиколоток учасник стояв, розставивши ноги приблизно на 20 сантиметрів і рівномірно розподіливши вагу на обидві ноги. Окружність литки вимірювали по максимальному обхвату литки. Окружність щиколотки вимірювали в найтоншій

частині гомілки, приблизно на 1 сантиметр вище медіальної кісточки великогомілкової кістки.

Вимірювання рівнів АТ проведено відповідно до рекомендацій ESC/ESH 2018 щодо лікування артеріальної гіпертензії [53]. Перед початком вимірювання АТ пацієнт знаходився у положенні сидячи у спокійній обстановці протягом 5 хвилин. Проводилося три вимірювання АТ з інтервалом 1-2 хвилини у положенні сидячи, якщо перші два вимірювання відрізнялись >10 мм рт.ст., то проводили додаткові вимірювання. АТ визначали як середнє значення двох останніх показників АТ. Використовували стандартну манжету для вимірювання АТ шириною 12-13 см та довжиною 35 см, проте за необхідністю використовували манжету більшого або меншого розміру для більш повних або худих рук відповідно. Манжету розташовували на рівні серця зі зручним розташуванням пацієнта та підтримкою спини і руки задля уникнення скорочення м'язів та ізометричного підвищення АТ, залежного від фізичних навантажень. Крім того, проводили вимірювання АТ на обох руках для виявлення можливих відмінностей АТ, наступні вимірювання – на руці з більш високими показниками АТ.

2.3.2. Лабораторні методи дослідження

Лабораторні дослідження включали в себе визначення рівнів глюкози, інсуліну, HbA1c, креатиніну, сечової кислоти, показників ліпідного обміну (загального ХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ) та КТС і РЛН-2 в плазмі крові. Забір зразків крові здійснено шляхом венепункції з ліктьової вени у пацієнтів вранці натщесерце після голодування протягом щонайменше 8 годин під час візиту скринінгу відповідно до стандартів лабораторної практики. Загальний об'єм отриманої крові становив максимум 16 мл, з яких 10 мл – визначення рутинної біохімії та HbA1c. Для визначення концентрацій КТС та РЛН-2 в плазмі крові здійснено забір додаткових 6 мл під час забору біозразків для проведення лабораторних досліджень задля мінімізації інвазивних процедур дослідження. Отримані зразки були підготовлені відповідно до стандартів належної лабораторної практики.

Рівні глюкози, креатиніну, сечової кислоти, показників ліпідного обміну визначали з використанням біохімічного аналізатору BioSystems BA 400. Рівні інсуліну визначали за допомогою електрохемілюмінесцентного методу.

Рівень ІР визначали за допомогою індексу HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), який розраховували за формулою:

$$\text{HOMA} - \text{IR} = \frac{\text{рівень глюкози (ммоль/л)} \times \text{рівень інсуліну (мкМО/мл)}}{22,5} \quad (2.3.1)$$

Коефіцієнт атерогенності визначали за формулою Клімова А.М.:

$$\text{КА} = \frac{\text{Загальний ХС} - \text{ХС ЛПВЩ}}{\text{ХС ЛПВЩ}} \quad (2.3.2)$$

Розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) визначали за формулою MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [337]:

$$\text{рШКФ} = 175 \times \left(\frac{\text{креатинін}}{88,4} \right)^{-1,154} \times \text{вік}^{-0,203} \times 0,742 \quad (2.3.3)$$

де коефіцієнт 0,742 – корекційний коефіцієнт для жінок.

Рівні КТС та РЛН-2 в плазмі крові визначено за допомогою імуноферментного аналізу з використанням набору реагентів (E4996Hu, BT Lab, Shanghai, China та E-EL-H1582, Elabscience, USA, відповідно) згідно інструкцій виробників. Вимірювання проведено на імуноферментному аналізаторі SUNRISE TECAN. Діапазон вимірювання КТС становив 0,1 – 40 нг/мл, чутливість – 0,046 нг/мл. Перехресна реактивність з ендogenous КТС людини – 100%. Коефіцієнти варіабельності між інтра- та інтер-аналізами – <8% та <10% відповідно. Межа виявлення РЛН-2 – 4,69 пг/мл, діапазон лінійності – 4,69 – 500 пг/мл. Коефіцієнт варіації між інтра-аналізами – 6,34% при 25,4 пг/мл (n=20) і 5,88% при 43,71 пг/мл (n=20), коефіцієнт варіації між інтер-аналізами – 5,64% при 27,29 пг/мл (n=20) і 5,6% при 41,78 пг/мл (n=20). Перехресна реактивність РЛН-2 для форм Н1 і Н2 становила 100%, щодо інсуліну, інсуліноподібних факторів росту, ЛГ, ФСГ і пролактину – менше 0,01%.

2.3.3. Інструментальні методи дослідження

Інструментальні дослідження включали в себе проведення електрокардіографії (ЕКГ) та трансторакальної ехокардіографії (ЕхоКГ). ЕКГ реєстрували за допомогою електрокардіографічного комплексу «КАРДІОЛАБ» у стандартних 12 відведеннях у стані спокою з реєстрацією тривалості інтервалів P; PR; QRS; QT; RR; коригованого інтервалу QT (QTc); різниці між мінімальною та максимальною тривалістю інтервалів QT (\pm QT), RR(\pm RR) та коригованого інтервалу QT (\pm QTc); середньоквадратичного відхилення інтервалу QT (QTstd) та RR (dRR). Крім того, оцінювалися ЕКГ-критерії ГМЛШ: вольтажний критерій Корнелла ($S_{V3}+R_{aVL}$) \geq 28 мм для чоловіків та \geq 20 мм для жінок, добуток Корнелла, що визначається як добуток критерію Корнелла на тривалість QRS \geq 2440 мм \times мс, та індекс Соколова-Лайона ($R_{V5}+S_{V1}$) \geq 35 мм [53]. ЕхоКГ виконували зі стандартних доступів на ультразвуковому апараті Toshiba SSA-550 (Японія) з вимірюванням кінцево-діастолічного (КДР) та кінцево-систоличного розмірів (КСР), кінцево-діастолічного (КДО) та кінцево-систоличного об'ємів (КСО), ударного об'єму (УО) та фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), товщини міжшлуночкової перегородки (МШП) та задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ), розмірів лівого передсердя (ЛП), правого передсердя (ПП), правого шлуночка (ПШ) та об'єму ЛП (ОЛП). КДО та КСО визначали біплановим методом сумачі дисків (за модифікованою формулою Симпсона).

Маса міокарда ЛШ (ММЛШ) була розрахована за формулою Cube [338]:

$$\text{Маса ЛШ} = 0,8 \times \{1,04 \times [(\text{МШП} + \text{ЗСЛШ} + \text{КДР})^3 - \text{КДР}^3]\} + 0,6 \text{ г} \quad (2.3.4)$$

Відносну товщину стінки ЛШ (ВТСЛШ) розраховували за формулою:

$$\text{ВТСЛШ} = \frac{2 \times \text{ЗСЛШ}}{\text{КДР ЛШ}} \quad (2.3.5)$$

Площу поверхні тіла (ППТ) розраховували за формулою DuBois:

$$\text{ППТ} = 0,007184 \times \text{зріст (см)}^{0,725} \times \text{вага (кг)}^{0,425} \quad (2.3.6)$$

Індекси ММЛШ (iММЛШ), КДО (iКДО), КСО (iКСО), УО (iУО), ОЛП (iОЛП) визначали шляхом індексації ММЛШ, КДО, КСО, УО, ОЛП до ППТ, що було розраховано як відношення вищезазначених показників до ППТ.

2.3.4. Анкетування

Всі учасники дослідження самостійно заповнили опитувальник оцінки ЯЖ SF-36 та опитувальник пацієнта з ГХ, причому при відповіді на питання учасники не консультувались з іншими особами, за винятком виникнення у них технічних питань чи незручностей, у разі чого вони звертались до лікаря-дослідника. За результатами опитувальника оцінки ЯЖ SF-36 розраховані показники 8 шкал, виражені в балах від 0 до 100: фізичне функціонування (Physical Functioning (PF)); рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (Role-Physical (RP)); інтенсивність болю (Bodily pain (BP)); загальний стан здоров'я (General Health (GH)); життєва активність (Vitality (VT)); соціальне функціонування (Social Functioning (SF)); рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (Role-Emotional (RE)); психічне здоров'я (Mental Health (MH)). Розраховані Z-значення стандартизації показників вищезазначених шкал з подальшим визначенням показників сумарного фізичного компоненту здоров'я (Physical Component Summary (PCS)) та сумарного психічного компоненту здоров'я (Mental Component Summary (MCS)) за формулами [339]:

$$\begin{aligned} PCS = & [(PF-Z \times 0,42402) + (RP-Z \times 0,35119) + (BP-Z \times 0,31754) + \\ & + (GH-Z \times 0,24954) + (VT-Z \times 0,02877) + (SF-Z \times -0,00753) + \\ & + (RE-Z \times -0,19206) + (MH-Z \times -0,22069)] \times 10 + 50 \end{aligned} \quad (2.3.7)$$

$$\begin{aligned} MCS = & [(PF-Z \times -0,22999) + (RP-Z \times -0,12329) + (BP-Z \times -0,09731) + \\ & + (GH-Z \times -0,01571) + (VT-Z \times 0,23534) + (SF-Z \times 0,26876) + \\ & + (RE-Z \times 0,43407) + (MH-Z \times 0,48581)] \times 10 + 50 \end{aligned} \quad (2.3.8)$$

Опитувальник пацієнта з ГХ розроблено з метою додаткового збору даних та самооцінки пацієнтом наявних у нього симптомів, факторів ризику, особливостей історії захворювання та життя тощо. Опитувальник включає в себе 33 питання, з яких лише 1 – відкритого типу, з подальшою їх оцінкою та розрахунком результату, вираженого в балах.

2.3.5. Домашній самомоніторинг артеріального тиску

Під час першого візиту кожному учаснику дослідження видано щоденники домашнього моніторингу АТ для подальшого самомоніторингу пацієнтом АТ вранці і ввечері упродовж наступного 31 дня та реєстрації отриманих показників САТ та ДАТ у щоденнику. Пацієнтам проведено інструктаж щодо правил вимірювання АТ. Повідомлено про необхідність вимірювати АТ двічі на день (вранці та ввечері) приблизно в один і той же час упродовж наступної 31 доби. Надано рекомендації утримуватись від паління, вживання кави чи чаю та фізичних вправ за 30 хвилин до вимірювання. Щоденники повернуто лікарю-досліднику учасниками дослідження під час наступного візиту Місяць 1 (Рис. 2.1). У разі запланованої дати візиту після 24.02.2022, візит був проведений в альтернативній формі за допомогою телефонного контакту, що пов'язано з неможливістю забезпечення безпечних умов для пацієнтів при відвідуванні ними місця проведення дослідження та неможливістю частини пацієнтів бути присутніми через їх переміщення до більш безпечних регіонів. В результаті аналізу даних щоденників оцінені параметри АТ, а саме наступні показники: середній САТ (сСАТ), який визначено як середня арифметична величина всіх показників САТ за весь період моніторингу АТ вдома; середньоквадратичне відхилення САТ (dСАТ); різницю між мінімальним та максимальним рівнем САТ (\pm САТ); середній САТ вранці (САТр), який визначено як середня арифметична величина САТ вранці за весь період спостереження; середній САТ ввечері (САТв), що представляє собою середню арифметичну величину САТ ввечері за весь період спостереження; різницю між рівнями САТ вранці та ввечері (Δ САТ); середній ДАТ (сДАТ); середньоквадратичне відхилення ДАТ (dДАТ); різницю між мінімальним та максимальним рівнем ДАТ (\pm ДАТ); середній ДАТ вранці (ДАТр); середній ДАТ ввечері (ДАТв); різницю між рівнями ДАТ вранці та ввечері (Δ ДАТ), середній пульсовий АТ (сПАТ), який визначено як різницю між САТ та ДАТ.

2.3.6. Моніторинг розвитку серйозних серцево-судинних ускладнень упродовж 12 місяців спостереження

Візити Місяць 3, 6, 9, 12 проведені шляхом телефонного контакту з пацієнтами або їх родичами з метою контролю самопочуття пацієнта, опитування щодо скарг, змін в анамнезі захворювання, супутньої терапії та кінцевих точок дослідження. Кінцевими точками дослідження визначені ішемічний інсульт, ГІМ, ГСН, смерть з серцево-судинних причин.

2.3.7. Методи статистичного аналізу результатів дослідження

Нормальність розподілу даних визначали за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Кількісні показники з нормальним розподілом представлені у вигляді середньої арифметичної величини та стандартної похибки середньої арифметичної величини, кількісні показники з розподілом, що відрізняється від нормального, представлені у вигляді медіани та 25-ї і 75-ї перцентилі, якісні показники представлені у вигляді цілих чисел та відсотків. t-критерій Стюдента використовували для порівняння кількісних величин з нормальним розподілом даних, U-критерій Манна-Уїтні – для кількісних величин з розподілом, що відрізняється від нормального, критерій відповідності хі-квадрат (χ^2) – для якісних показників. Оскільки частина учасників дослідження мала рівень РЛН-2 нижче межі виявлення, для аналізу даних рівні РЛН-2 цих учасників були встановлені на довільному значенні 2,35 пг/мл, що дорівнює половині межі виявлення, як це було зроблено в інших дослідженнях [318, 340, 341]. При проведенні мультигрупового порівняння кількісних величин з нормальним розподілом даних використовували односторонній дисперсійний аналіз (ANOVA) з подальшим апостеріорним тестом Тьюкі, кількісних величин з розподілом, що відрізняється від нормального – тест Крускала–Уолліса з подальшим апостеріорним тестом Данна та поправкою Бонферроні для зменшення підвищеного ризику помилки I типу при проведенні множинних порівнянь. Кореляційний аналіз проводили з використанням коефіцієнту кореляції Пірсона для параметричних змінних та коефіцієнту кореляції Спірмена для непараметричних змінних. Множинний лінійний регресійний аналіз з поправкою

на вік, ІМТ, САТ, тривалість АГ, рівні інсуліну, глюкози, HbA1c, сечової кислоти, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ і КА використовували для оцінки незалежних предикторів рівнів КТС у плазмі. Змінні були відібрані для регресійної моделі за допомогою поетапного відбору, який починався із зворотного виключення, стандартний рівень значущості використовувався як критерій відбору. Представлені нестандартизовані (B) і стандартизовані (β) коефіцієнти, стандартна помилка для B , t -значення і p -значення. Фактор інфляції дисперсії використовувався для виявлення мультиколінеарності при проведенні множинної лінійної регресії. Предиктори порушення метаболізму глюкози визначали методом однофакторної бінарної логістичної регресії. Коефіцієнт бета, стандартна помилка, відношення шансів, 95% довірчий інтервал і значення p зазначені для однофакторної бінарної логістичної регресії. З метою аналізу часу до розвитку несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів застосовували аналіз Каплана-Мейєра з побудовою кумулятивних кривих та визначенням достовірності за допомогою тесту логарифмічного рангу (log-rank тест). Зв'язки рівнів КТС і РЛН-2 у плазмі крові з розвитком кінцевих точок оцінювали за допомогою регресії пропорційних ризиків Кокса. Статистична значущість була визначена як $p < 0,05$. Усі тести значущості були двобічними. Статистичну обробку отриманих результатів виконано за допомогою статистичної програми SPSS 25.0 (SPSS 25.0 для Windows, IBM, США). База даних була попередньо створена за допомогою пакета комп'ютерної програми Microsoft Excel 2019 MSO.

Висновки до розділу 2:

1. Розроблений дизайн дослідження відповідає меті і завданням дисертаційного дослідження та дозволив дослідити питання оптимізації діагностики ГХ у поєднанні з ЦД2т.
2. За дизайном дослідження – проспективне когортне одноцентрове дослідження з періодом спостереження 12 місяців.
3. Дослідження проведено у повній відповідності до всіх принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, вимог

статуту Української асоціації з біоетики, настанови з належної клінічної практики (ICH GCP E6(R2), 2016) та законодавства України. Кожний учасник дослідження добровільно надав письмову інформовану згоду на участь у дослідженні до проведення будь-яких процедур дослідження.

4. До дослідження залучено 106 пацієнтів з ГХ та 30 здорових добровольців, з подальшим розподілом на групи пацієнтів з ГХ залежно від наявності ЦД2т: до I групи залучено 55 пацієнтів з ГХ та ЦД2т, до II групи – 51 пацієнта з ГХ без ЦД2т.
5. За результатами порівняльного аналізу клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних показників у пацієнтів з ГХ порівняно з учасниками контрольної групи встановлено наявність супутнього ожиріння, спадкової схильності до ГХ, ЦД2т, ССЗ, гірші показники антропометричних параметрів, показників вуглеводного та ліпідного обмінів, сечової кислоти, параметрів ехокардіографічного дослідження та ЕКГ-ознак ГМЛШ, а також гірші показники ЯЖ за результатами опитувальника SF-36.
6. У пацієнтів з ГХ виявлено вищий результат опитувальника пацієнта з ГХ, ніж у практично здорових добровольців.
7. Методи дослідження включали в себе загальноклінічні, лабораторні (біохімічні, імуноферментні), інструментальні методи, метод анкетування, спостереження та аналітико-статистичні методи. Застосовані методи дослідження відповідали вимогам клінічної практики, належної лабораторної (GLP) та статистичної практики (GSP).

Результати розділу 2 висвітлено у наступних наукових публікаціях:

1. Панкова О.А., Корж О.М. Значення катестатину та релаксину-2 у діагностиці ремоделювання міокарда в пацієнтів із гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. *Український терапевтичний журнал*. 2023. № 4. С. 24–32. <http://doi.org/10.30978/UTJ2023-4-24>
2. Панкова О.А., Корж О.М. Взаємозв'язки параметрів домашнього моніторингу артеріального тиску та рівнів катестатину і релаксину-2 у плазмі крові у

- пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2023. №2Б. С. 103–110. <http://doi.org/internalmed2023.02b.103>
3. Панкова О.А., Корж О.М. Роль катестатину і релаксину-2 у діагностиці гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу: результати спостереження упродовж 12 місяців. *Health and Education*. 2023. № 4. С. 49–57. <https://doi.org/10.32782/health-2023.4.8>
 4. Pankova O., Korzh O. Prognostic significance of catestatin in patients with primary hypertension and type 2 diabetes mellitus. *ScienceRise: Medical Science*. 2023. № 5 (56). С. 11–15. <http://doi.org/10.15587/2519-4798.2023.291591>
 5. Pankova O., Korzh O. Plasma catestatin levels are related to metabolic parameters in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Heart and Vessels*. 2024. Vol. 39(2). P. 144–159. <https://doi.org/10.1007/s00380-023-02318-w>.
 6. Панкова О.А., Корж О.М. Якість життя пацієнтів з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу та її показники залежно від рівнів катестатину і релаксину-2 в плазмі крові. *Сімейна медицина. Європейські практики*. 2024. № 1. С. 67–74. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.1.2024.300459>
 7. Pankova O., Korzh O. Significance of plasma relaxin-2 levels in patients with primary hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2024. <https://doi.org/10.1007/s10354-024-01035-x>
 8. Панкова О. Катестатин як предиктор розвитку гіпертонічної хвороби. *XIX Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»*: тези доповідей XIX Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців, м. Харків, 15-16 грудня 2022 р. Харків, 2022. С. 246-248.
 9. Панкова О. Значення катестатину у діагностиці ліпідних порушень у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. *Фестиваль молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття»*: збірник тез Міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття», м. Харків, 13-15 лютого 2023 р. Харків, 2023. С. 105-107.

10. Панкова О.А. Рівні катестатину у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, поєднаною з цукровим діабетом 2 типу, які отримують антигіпертензивну терапію. *Всеукраїнська науково-практична Internet-конференція з міжнародною участю, присвячена 30-річчю заснування кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ: матеріали Всеукраїнської науково-практичної Internet-конференції з міжнародною участю, присвяченої 30-річчю заснування кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ, м. Харків, 16-17 березня 2023 р. Харків, 2023. С. 78-80.*
11. Панкова О.А. Катестатин як маркер метаболічних порушень у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. *92-а науково-практична конференція студентів та молодих учених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації»: тези доповідей 92-ї науково-практичної конференції студентів та молодих учених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації», м. Івано-Франківськ, 23-25 березня 2023 р. Івано-Франківськ, 2023. С. 170.*
12. Панкова О. Катестатин як предиктор дисглікемічних станів у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. *XXVII міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених: матеріали XXVII міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, м. Тернопіль, 10-12 квітня 2023 р. Тернопіль, 2023. С. 14.*
13. Pankova O. The detection of relaxin-2 plasma concentrations in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus. *1st International conference for young scientists «Biomarkers of civilization diseases»: Abstract book 1st International conference for young scientists «Biomarkers of civilization diseases», Bialystok, Poland, 21 April 2023. Bialystok, 2023. P. 11.*
14. Панкова О.А. Роль катестатину у діагностиці гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу. *XX Наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку-2023»: матеріали XX Наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку-2023», м. Вінниця, 21-22 квітня 2023 р. Вінниця, 2023. С. 618-619.*

15. Pankova O, Korzh O. Catestatin is associated with the impairment of carbohydrate metabolism. *Endocrine Abstracts*. 25th European Congress of Endocrinology; (Istanbul, Turkey 13-16 May 2023). Istanbul 2023. Vol. 90. Art. P5. <https://doi.org/10.1530/endoabs.90.P5>
16. Панкова О.А. Релаксин-2 у ранній діагностиці гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу. *XX Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»*: тези доповідей XX Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців, м. Харків, 25-26 травня 2023 р. Харків, 2023. С. 79-80.
17. Панкова О.А., Корж О.М. Клініко-лабораторні характеристики популяції пацієнтів з гіпертонічною хворобою, поєднаною з цукровим діабетом 2-го типу, при виявленні плазмових рівнів релаксину-2. *XXIV Національний конгрес кардіологів України: матеріали XXIV Національного конгресу кардіологів України*, м. Київ, 19-22 вересня 2023 р. *Український кардіологічний журнал*, том 30, Додаток 1, 2023. С. 92.
18. Pankova O., Korzh O. Plasma relaxin-2 concentrations are related to parameters of glucose homeostasis in patients with essential hypertension and type 2 diabetes. 59th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes: Hamburg, Germany, 2-6 October 2023. *Diabetologia*. 2023. Vol. 66(Suppl 1). Art. S255. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05969-6>
19. Панкова О. Асоціації рівнів катестатину з розвитком серцево-судинних ускладнень гіпертонічної хвороби. *Фестиваль молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття»*: збірник тез Міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття», м. Харків, 15-17 січня 2024 р. Харків, 2024. С. 30–31.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ, ЛАБОРАТОРНИХ ТА
ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ
ХВОРОБОЮ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОГО ЦУКРОВОГО
ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Пацієнти з ГХ суттєво не відрізнялися за статтю ($p=0,185$) та віком ($p=0,809$) в залежності від наявності супутнього ЦД2т (Табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Клініко-анамнестичні особливості пацієнтів з гіпертонічною хворобою залежно від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу

Параметр	Пацієнти з ГХ та ЦД2т (n=55)	Пацієнти з ГХ без ЦД2т (n=51)	p
Демографічні показники			
Жіноча стать, n (%)	34 (61,82%)	25 (49,02%)	0,185
Вік, роки	64,75±8,72	65,16±8,73	0,809
Вік>65 років, n (%)	28 (50,91%)	25 (49,02%)	0,846
Клінічні та антропометричні показники			
Зріст, см	171,31±6,60	169,28±8,20	0,165
Вага, кг	89,28±13,79	86,55±13,98	0,313
ІМТ, кг/м ²	30,34±3,56	30,13±3,81	0,770
Окружність шиї, см	39,54±2,71	39,27±2,61	0,614
Окружність талії, см	108,97±12,52	104,36±12,24	0,058
Окружність стегон, см	111,30±8,38	108,09±9,85	0,073
ОТ/ОС	0,98±0,08	0,97±0,09	0,478
Окружність зап'ястя, см	18,00 (17,50; 19,00)	18,00 (17,75; 19,00)	0,616

Продовження таблиці 3.1

Окружність передпліччя, см	26,37±2,44	25,61±2,89	0,143
Окружність литки, см	36,85±3,20	36,95±3,04	0,862
Окружність щиколотки, см	22,00 (22,00; 23,00)	22,50 (22,00; 23,00)	0,502
«Офісний» АТ:			
САТ, мм рт.ст.	141,69±6,81	137,12±6,99	0,001
ДАТ, мм рт.ст.	83,05±3,44	83,45±4,69	0,619
ЧСС, уд./хв.	73,76±10,13	70,69±9,42	0,109
Ступінь ГХ:			
2 ступінь	24 (43,64%)	50 (98,04%)	<0,001
3 ступінь	31 (56,36%)	1 (1,96%)	<0,001
Анамнестичні показники			
Тривалість ГХ, роки	12,00 (8,00; 17,00)	12,00 (9,50; 21,00)	0,271
Тривалість ЦД2т, роки	10,00 (7,00; 15,50)	–	
Ожиріння, n (%)	28 (50,91%)	22 (43,14%)	0,423
Паління, n (%)	10 (18,18%)	13 (25,49%)	0,362
Паління в анамнезі, n (%)	9 (20%)	11 (28,95%)	0,342
Спадкова схильність до:			
ГХ, n (%)	40 (72,73%)	41 (80,39%)	0,353
ЦД2т, n (%)	23 (41,82%)	1 (1,96%)	<0,001
ССЗ, n (%)	27 (49,09%)	30 (58,82%)	0,315

Пацієнти з ГХ без супутнього ЦД2т мали переважно ГХ 2 ступеня (50; 98,04%), і лише 1 пацієнт (1,96%) даної групи мав ГХ 3 ступеня. 31 пацієнт (56,36%) з ГХ та супутнім ЦД2т мав ГХ 3 ступеня, в той час як ГХ 2 ступеня відзначалась у 24 пацієнтів (43,64%). Отже, пацієнти з ГХ та супутнім ЦД2т мали вищу схильність до розвитку ГХ 3 ступеня ($p < 0,001$). Тривалість ГХ суттєво не відрізнялась у

пацієнтів обох груп ($p=0,271$), середня тривалість ЦД2т склала 10,00 (7,00; 15,50) років.

Крім того, не виявлено статистично значущих відмінностей щодо частоти супутнього ожиріння, паління і спадкової схильності до ГХ та ССЗ ($p>0,05$), проте пацієнти з ГХ та ЦД2т мали достовірно вищу спадкову схильність до ЦД2т ($p<0,001$).

Слід зазначити, що не виявлено значимих відмінностей показників антропометричних параметрів у пацієнтів з ГХ залежно від наявності супутнього ЦД2т, проте пацієнти з ГХ та ЦД2т мали достовірно вищий рівень САТ ($p<0,001$), в той час як ДАТ та ЧСС достовірно не відрізнялись.

Пацієнти з супутнім ЦД2т частіше отримували лікування БРА ($p=0,008$) та діуретиками ($p=0,004$), ніж пацієнти з ГХ без ЦД2т, в той час як відмінностей щодо частоти лікування іАПФ, БКК, β -блокаторами не виявлено ($p>0,05$). Всі пацієнти з ГХ та ЦД2т отримували стабільну цукрознижувальну терапію, зокрема метформін (45; 81,82%), інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ2) (10; 18,18%), препарати сульфонілсечовини (23; 41,82%) та арГПП-1 (2; 3,64%) (Табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Супутня терапія пацієнтів з гіпертонічною хворобою залежно від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу

Параметр	Пацієнти з ГХ та ЦД2т (n=55)	Пацієнти з ГХ без ЦД2т (n=51)	p
Супутня терапія			
Антигіпертензивна терапія			
іАПФ, n (%)	26 (47,27%)	32 (62,75%)	0,110
БРА, n (%)	29 (52,73%)	14 (27,45%)	0,008
БКК, n (%)	25 (45,45%)	19 (37,25%)	0,392
діуретики, n (%)	39 (70,91%)	22 (43,14%)	0,004

Продовження таблиці 3.2

β-блокатори, n (%)	37 (67,27%)	31 (60,78%)	0,486
Антидіабетична терапія			
Метформін, n (%)	45 (81,82%)	N/A	
іНЗКТГ2, n (%)	10 (18,18%)	N/A	
Препарати сульфоніл-сечовини, n (%)	23 (41,82%)	N/A	
арГТП-1, n (%)	2 (3,64%)	N/A	
Статини, n (%)	28 (50,91%)	35 (68,63%)	0,063
Антитромботична терапія, n (%)	41 (74,55%)	42 (82,35%)	0,330

Пацієнти з ГХ та ЦД2т мали достовірно вищі показники інсуліну, глюкози, HbA1c, індексу НОМА-IR, ТГ ($p < 0,001$), КА ($p = 0,005$) та нижчі показники ХС ЛПВЩ ($p < 0,001$), ніж пацієнти з ГХ без ЦД2т (Табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Лабораторні показники пацієнтів з гіпертонічною хворобою та їх особливості залежно від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу

Параметр	Пацієнти з ГХ та ЦД2т (n=55)	Пацієнти з ГХ без ЦД2т (n=51)	p
Інсулін, мкМО/мл	15,03 (10,11; 23,44)	7,63 (5,11; 14,02)	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	8,32 (7,31; 11,21)	4,90 (4,61; 5,20)	<0,001
Індекс НОМА-IR (%)	6,45 (4,39; 8,48)	1,49 (1,12; 3,16)	<0,001
HbA1c (%)	7,24 (6,86; 8,80)	5,40 (5,13; 5,70)	<0,001
Креатинін, мкмоль/л	78,08±11,00	78,33±11,66	0,911
Сечова кислота, мкмоль/л	358,54±76,81	332,73±85,76	0,105
рШКФ, мл/хв./1.73 м ²	71,93 (65,59; 79,25)	72,73 (67,29; 80,32)	0,287
Загальний ХС, ммоль/л	6,08±1,28	6,08±1,24	0,994
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	3,92±1,13	3,77±1,15	0,521

Продовження таблиці 3.3

ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,16 (1,04; 1,37)	1,40 (1,23; 1,62)	<0,001
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,79 (0,59; 0,94)	0,84 (0,61; 0,97)	0,457
ТГ, ммоль/л	2,51 (1,99; 3,11)	1,72 (1,38; 2,08)	<0,001
КА	4,04±1,32	3,40±0,99	0,005

Порівняльний аналіз електрокардіографічних параметрів не виявив відмінностей у пацієнтів з ГХ залежно від наявності супутнього ЦД2т, у тому числі і ознак ГМЛШ (Табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Електрокардіографічні параметри пацієнтів з гіпертонічною хворобою та їх особливості залежно від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу

Параметр	Пацієнти з ГХ та ЦД2т (n=55)	Пацієнти з ГХ без ЦД2т (n=51)	p
Електрокардіографічні параметри:			
P, мс	98,42±16,52	100,39±18,19	0,559
PR, мс	160,49± 21,61	153,45±24,39	0,118
QRS, мс	79,00 (77,00; 91,00)	81,00 (77,50; 90,50)	0,263
QT, мс	374,91± 21,62	379,29±26,40	0,350
QTc, мс	411,04± 18,23	406,63±16,48	0,196
±QT, мс	36,51±12,12	34,88±11,12	0,474
±QTc, мс	39,76±13,39	37,49±12,06	0,362
QTstd, мс	11,85±4,27	10,90±3,16	0,193
RR, мс	836,56± 127,36	874,37± 145,50	0,157
±RR, мс	62,00 (33,50; 108,00)	54,00 (35,50; 69,00)	0,333
dRR, мс	20,00 (9,50; 30,50)	14,00 (11,00; 24,50)	0,384
Вольтажний критерій Корнелла, мм	15,90±5,84	15,90±7,15	0,999

Продовження таблиці 3.4

Добуток мм×мс	Корнелла,	1224,25 (1011,40; 1491,96)	1236,00 (965,30; 1488,16)	0,998
Індекс Лайона, мм	Соколова-	20,10±6,62	18,70±4,90	0,216

Окрім того, не встановлено достовірної відмінності показників більшості ехокардіографічних параметрів у пацієнтів з ГХ та ЦД2т, зокрема КДР, КСР, іКДО, іКСО, ФВ, іММЛШ, іОЛП ($p>0,05$), однак пацієнти з ГХ та ЦД2т мали вищі показники МШП, ЗСЛШ, ВТСЛШ, іУО та розмірів ПП ($p<0,05$) порівняно з пацієнтами з ГХ без ЦД2т (Табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Ехокардіографічні параметри пацієнтів з гіпертонічною хворобою та їх особливості залежно від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу

Параметр	Пацієнти з ГХ та ЦД2т (n=55)	Пацієнти з ГХ без ЦД2т (n=51)	p
КДР, мм	50,69±4,26	51,33±3,53	0,402
КСР, мм	33,18±3,56	33,14±3,12	0,946
КДО, мл	123,03± 24,45	126,29±20,52	0,468
КСО, мл	44,00 (38,00; 51,00)	44,00 (38,00; 52,50)	0,972
іКДО, мл/м ²	60,84± 8,98	64,06±8,15	0,057
іКСО, мл/м ²	22,44± 4,88	22,82±4,41	0,672
ФВ, %	63,32±3,73	64,53±3,27	0,078
УО, мл	77,51± 13,70	81,08±11,17	0,146
іУО, мл/м ²	38,36± 4,99	41,19±4,52	0,003
МШП, мм	11,33± 1,00	10,69±0,88	0,001
ЗСЛШ, мм	12,34± 0,92	11,75±0,87	0,001
ВТСЛШ	0,49±0,05	0,46±0,04	0,001
ММЛШ, г	236,38± 42,42	223,59±37,27	0,103
іММЛШ, г/м ²	116,83± 14,66	113,26±13,67	0,199

Продовження таблиці 3.5

ЛП, мм	34,75±4,23	33,37±3,69	0,079
iОЛП, мл/м ²	24,23± 7,74	22,53±7,89	0,267
ПП, мм	33,51±2,89	31,88±2,67	0,003
ПШ, мм	28,53±2,77	27,86±2,83	0,225

Пацієнти з ГХ у поєднанні з ЦД2т мали більш виражене зниження ЯЖ порівняно з пацієнтами з ГХ без ЦД2т (Табл. 3.6). Пацієнти з ГХ та ЦД2т мали нижчі показники параметрів як фізичного компоненту здоров'я, зокрема фізичного функціонування ($p=0,002$), рольового функціонування, обумовленого фізичним станом ($p=0,020$), інтенсивності болю ($p=0,003$) і загального стану здоров'я ($p=0,007$), так і психічного компоненту здоров'я, включаючи життєву активність ($p=0,003$), соціальне функціонування ($p<0,001$), рольове функціонування, обумовлене емоційним станом ($p<0,001$) та психічне здоров'я ($p=0,002$). Пацієнти даної групи також мали нижчі показники сумарного фізичного ($p=0,003$) та психічного компонентів здоров'я ($p<0,001$).

Таблиця 3.6

Особливості параметрів якості життя пацієнтів з гіпертонічною хворобою залежно від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу

Параметр	Пацієнти з ГХ та ЦД2т (n=55)	Пацієнти з ГХ без ЦД2т (n=51)	p
Опитувальник якості життя SF-36:			
PF	75,00 (60,00; 85,00)	85,00 (75,00; 90,00)	0,002
RP	50,00 (25,00; 75,00)	75,00 (50,00; 75,00)	0,020
BP	62,00 (41,00; 72,00)	62,00 (62,00; 84,00)	0,003
GH	47,05±12,79	53,76±12,38	0,007
VT	50,00 (40,00; 55,00)	55,00 (45,00; 70,00)	0,003
SF	75,00 (50,00; 75,00)	75,00 (62,50; 87,50)	<0,001
RE	66,67 (33,33; 100,00)	100,00 (66,67; 100,00)	<0,001

MH	50,91±12,98	59,14±13,79	0,002
PCS	43,18±6,89	46,76±5,36	0,003
MCS	40,79±7,04	46,24±6,68	<0,001

Крім того, пацієнти з ГХ та ЦД2т мали вищий показник опитувальника пацієнта з ГХ, ніж пацієнти з ГХ без ЦД2т (16,00 [14,00; 16,50] порівняно з 12,00 [10,00; 14,50]; $p < 0,001$) (Рис. 3.1).

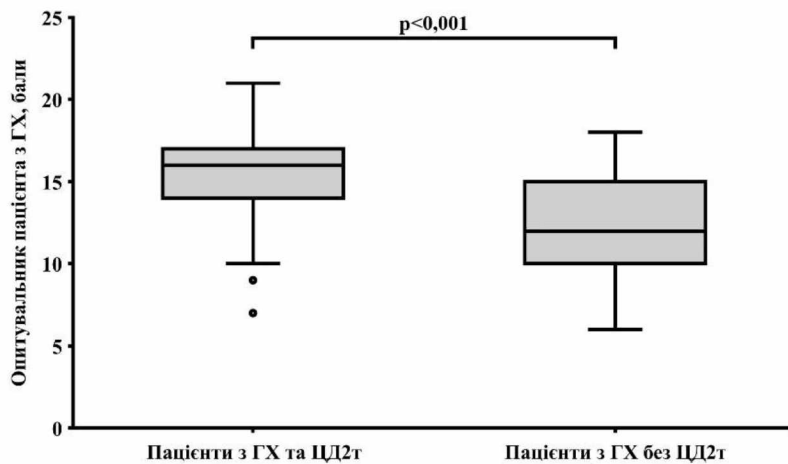


Рисунок 3.1. Результати опитувальника пацієнта з гіпертонічною хворобою у пацієнтів з гіпертонічною хворобою залежно від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу

Висновки до розділу 3:

1. Наявність супутнього ЦД2т у пацієнтів з ГХ супроводжується вищими показниками «офісного» САТ, в той час як не виявлено інших відмінностей клініко-анамнестичних параметрів, у тому числі і антропометричних показників.
2. У пацієнтів з ГХ у поєднанні з ЦД2т за результатами лабораторних досліджень виявлено ознаки порушень вуглеводного обміну, зокрема підвищені рівні інсуліну, глюкози, HbA1c та індексу НОМА-IR, та характерні для ЦД2т патофізіологічні зміни ліпідного обміну, зокрема гіпертригліцеридемія та знижені концентрації ХС ЛПВЩ.

3. У пацієнтів з ГХ та супутнім ЦД2т не виявлено відмінностей електрокардіографічних ознак ГМЛШ в порівнянні з пацієнтами з ГХ без ЦД2т.
4. У пацієнтів з ГХ та супутнім ЦД2т визначено вищі показники таких параметрів ехокардіографічного дослідження, як МШП, ЗСЛШ, ВТСЛШ, іУО та розмірів ПП.
4. Пацієнти з ГХ та ЦД2т мали більш виражене зниження ЯЖ як за рахунок фізичного, так і психічного компонентів здоров'я.
5. У пацієнтів з ГХ у поєднанні з ЦД2т встановлено вищі показники опитувальника пацієнта з ГХ.

Результати розділу 3 висвітлено у наступних наукових публікаціях:

1. Pankova O., Korzh O. Plasma catestatin levels are related to metabolic parameters in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Heart and Vessels*. 2024. Vol. 39(2). P. 144–159. <https://doi.org/10.1007/s00380-023-02318-w>
2. Панкова О.А., Корж О.М. Значення катестатину та релаксину-2 у діагностиці ремоделювання міокарда в пацієнтів із гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. *Український терапевтичний журнал*. 2023. № 4. С. 24–32. <http://doi.org/10.30978/UTJ2023-4-24>
3. Панкова О.А., Корж О.М. Якість життя пацієнтів з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу та її показники залежно від рівнів катестатину і релаксину-2 в плазмі крові. *Сімейна медицина. Європейські практики*. 2024. № 1. С. 67–74. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.1.2024.300459>
4. Панкова О.А. Рівні катестатину у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, поєднаною з цукровим діабетом 2 типу, які отримують антигіпертензивну терапію. *Всеукраїнська науково-практична Internet-конференція з міжнародною участю, присвячена 30-річчю заснування кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ*: матеріали Всеукраїнської науково-практичної Internet-конференції з міжнародною участю, присвяченої 30-річчю заснування кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ, м. Харків, 16-17 березня 2023 р. Харків, 2023. С. 78-80.

РОЗДІЛ 4

РІВНІ КАТЕСТАТИНУ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ З КЛІНІКО-
АНАМНЕСТИЧНИМИ, ЛАБОРАТОРНИМИ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИМИ
ПАРАМЕТРАМИ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ У
ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Рівень КТС у плазмі крові у вибірці дослідження становив $5,38 \pm 1,22$ нг/мл. Пацієнти з ГХ мали достовірно нижчі рівні КТС порівняно з практично здоровими добровольцями ($5,02 \pm 1,09$ нг/мл порівняно з $6,64 \pm 0,72$ нг/мл; $p < 0,001$) (Рис. 4.1).

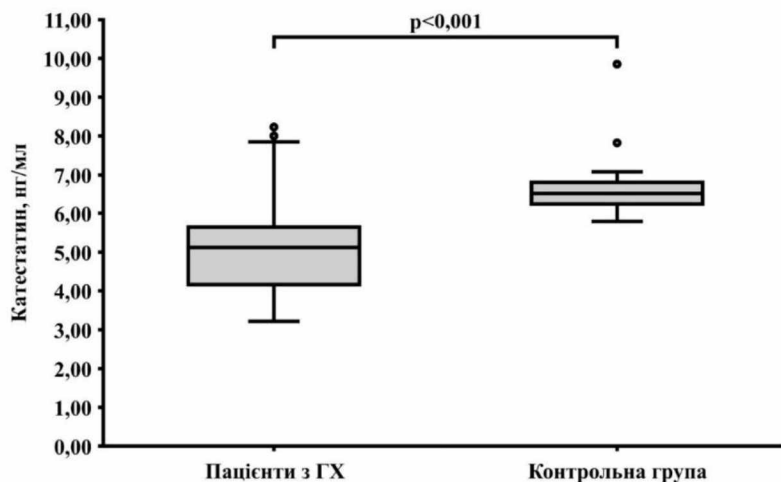


Рисунок 4.1. Рівні катестатину у плазмі крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та практично здорових добровольців

Також досліджено рівні КТС залежно від ступеня ГХ (Рис. 4.2).

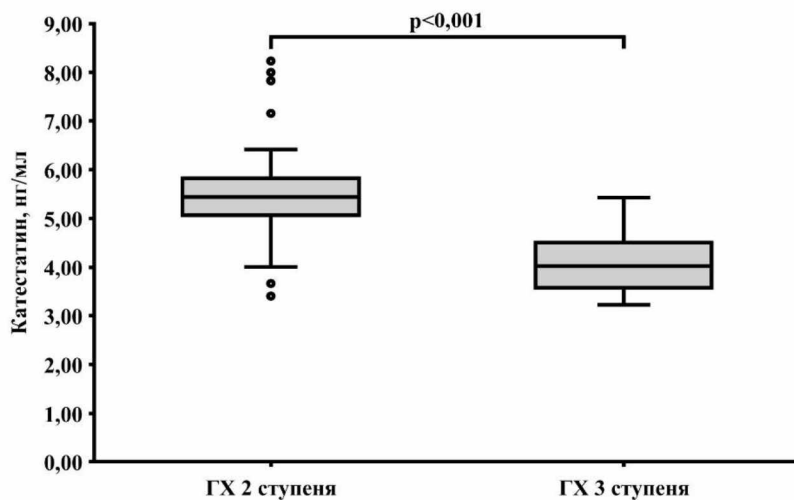


Рисунок 4.2. Рівні катестатину у плазмі крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою 2 та 3 ступеня

Пацієнти з ГХ 2 ступеня мали достовірно вищі показники КТС, ніж пацієнти з ГХ 3 ступеня ($5,44 \pm 0,99$ нг/мл порівняно з $4,05 \pm 0,56$ нг/мл; $p < 0,001$).

Крім того, у пацієнтів з ГХ та ЦД2т виявлено ще нижчі рівні КТС порівняно з пацієнтами з ГХ без ЦД2т ($4,47 \pm 1,16$ нг/мл порівняно з $5,61 \pm 0,61$ нг/мл; $p < 0,001$) (Рис. 4.3).

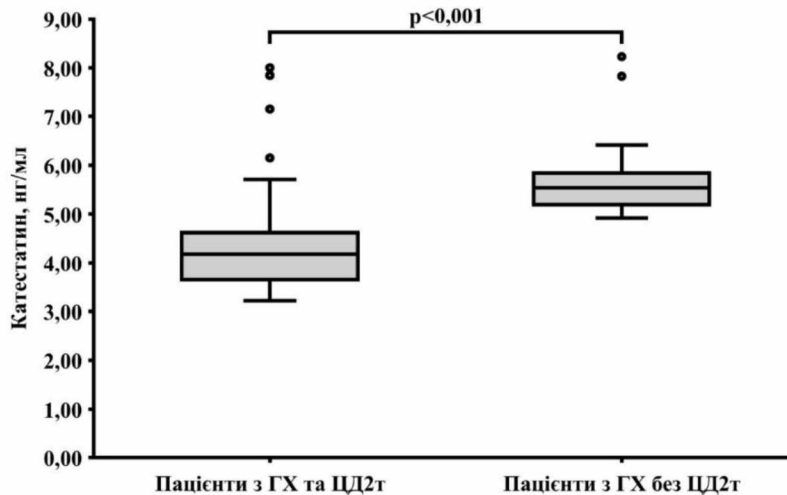


Рисунок 4.3. Рівні катестатину у плазмі крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та у пацієнтів з гіпертонічною хворобою без цукрового діабету 2 типу

Кореляційний аналіз виявив негативний взаємозв'язок рівнів КТС з віком пацієнтів ($r = -0,301$; $p < 0,001$) (Табл. 4.1). Рівні КТС мають негативні кореляційні зв'язки з антропометричними параметрами, зокрема вагою ($r = -0,344$; $p < 0,001$), ІМТ ($r = -0,42$; $p < 0,001$), окружностями шиї ($r = -0,358$; $p < 0,001$), талії ($r = -0,487$; $p < 0,001$), стегон ($r = -0,312$; $p < 0,001$) та зап'ястя ($r = -0,264$; $p = 0,002$) і ОТ/ОС ($r = -0,395$; $p < 0,001$).

Таблиця 4.1

Взаємозв'язки між рівнями катестатину та клінічними параметрами

Параметр	r	p
Вік, роки	-0,301	<0,001
Зріст, см	-0,002	0,985
Вага, кг	-0,344	<0,001
ІМТ, кг/м ²	-0,420	<0,001

Продовження таблиці 4.1

Окружність шиї, см	-0,358	<0,001
Окружність талії, см	-0,487	<0,001
Окружність стегон, см	-0,312	<0,001
ОТ/ОС	-0,395	<0,001
Окружність зап'ястя, см	-0,264	0,002
Окружність передпліччя, см	-0,133	0,123
Окружність литки, см	-0,080	0,355
Окружність щиколотки, см	0,025	0,774
«Офісний» АТ:		
САТ, мм рт.ст.	-0,475	<0,001
ДАТ, мм рт.ст.	-0,205	0,369
ЧСС, уд./хв.	-0,157	0,068
Тривалість ГХ, роки	-0,260	0,007
Тривалість ЦД, роки	-0,261	0,055

Враховуючи встановлені взаємозв'язки з антропометричними параметрами та тим фактом, що ожиріння є фактором ризику як для ГХ, так і для ЦД2т, досліджено зв'язок між рівнями КТС та наявністю і стадією ожиріння у пацієнтів. З цією метою всі учасники дослідження були розподілені на групи залежно від ІМТ (Рис. 4.4). Виявлено достовірну відмінність рівнів КТС ($F=10,65$, $p<0,001$) між групами: нормальна вага ($6,66\pm 1,24$ нг/мл), надмірна вага ($5,60\pm 1,08$ нг/мл), ожиріння I ступеню ($4,81\pm 1,13$ нг/мл) і ожиріння II ступеню ($4,74\pm 1,13$ нг/мл). Однак лише група з нормальною вагою мала суттєву різницю в рівнях КТС порівняно з іншими групами, а група з надлишковою вагою – з групами з нормальною вагою та ожирінням I ступеню, але не з ожирінням II ступеню, тоді як між групами з ожирінням I та II ступенів істотної різниці не виявлено.

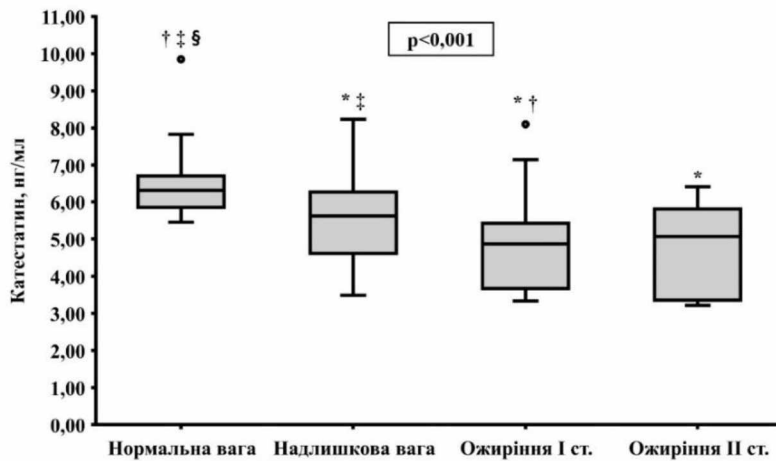


Рисунок 4.4. Рівні катестатину у плазмі крові залежно від індексу маси тіла.

Примітка: Аналіз проведено з застосуванням ANOVA з подальшим апостеріорним тестом Тьюкі. * – $p < 0,05$ порівняно з групою з нормальною вагою. † – $p < 0,05$ порівняно з групою з надмірною вагою. ‡ – $p < 0,05$ порівняно з групою з ожирінням I ступеню. § – $p < 0,05$ порівняно з групою з ожирінням II ступеню.

Крім того, кореляційний аналіз виявив достовірний негативний зв'язок рівнів КТС з САТ ($r = -0,475$; $p < 0,001$), але не з ДАТ ($r = -0,205$; $p = 0,369$), як і не виявлено асоціацій з ЧСС ($r = -0,157$; $p = 0,068$).

Рівні КТС також мають кореляційні зв'язки з тривалістю ГХ ($r = -0,26$; $p = 0,007$), тоді як зв'язок з тривалістю ЦД2т є статистично незначущим ($r = -0,261$; $p = 0,055$).

Також досліджено взаємозв'язки рівнів КТС з лабораторними параметрами за допомогою кореляційного аналізу (Табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Взаємозв'язки між рівнями катестатину та лабораторними параметрами

Параметр	r	p
Інсулін, мкМО/мл	-0,382	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	-0,450	<0,001
Індекс НОМА-IR (%)	-0,481	<0,001
НbA1c (%)	-0,535	<0,001
Креатинін, мкмоль/л	-0,154	0,073
Сечова кислота, мкмоль/л	-0,412	<0,001

Продовження таблиці 4.2

рШКФ, мл/хв./1.73 м ²	0,231	0,007
Загальний ХС, ммоль/л	-0,061	0,484
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	-0,161	0,061
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,480	<0,001
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	-0,238	0,005
ТГ, ммоль/л	-0,400	<0,001
КА	-0,477	<0,001

Встановлено взаємозв'язки рівнів КТС, зокрема негативні кореляції з такими параметрами вуглеводного обміну, як інсулін ($r=-0,382$; $p<0,001$), глюкоза ($r=-0,45$; $p<0,001$), індекс НОМА-IR ($r=-0,481$; $p<0,001$) і HbA1c ($r=-0,535$; $p<0,001$). Також встановлена достовірна негативна асоціація між рівнями КТС та сечової кислоти ($r=-0,412$; $p<0,001$). КТС достовірно позитивно корелював з ХС ЛПВЩ ($r=0,480$; $p<0,001$) і негативно з такими показниками ліпідного обміну, як ХС ЛПДНЩ ($r=-0,238$; $p=0,005$), ТГ ($r=-0,400$; $p<0,001$) та КА ($r=-0,477$; $p<0,001$) (Табл. 4.2).

Проведений кореляційний аналіз не встановив взаємозв'язків рівнів КТС з тривалістю інтервалів серцевого циклу, але виявив достовірні негативні кореляції з вольтажним критерієм Корнелла ($r=-0,222$; $p=0,009$) та індексом Соколова-Лайона ($r=-0,226$; $p=0,008$) (Табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Кореляційні зв'язки рівнів катестатину з електрокардіографічними параметрами

Параметр	r	p
P	-0,138	0,109
PR	-0,157	0,067
QRS	0,020	0,817
QT	0,036	0,680
QTc	-0,144	0,094
±QT	-0,105	0,224

Продовження таблиці 4.3

±QTc	-0,144	0,094
RR	0,114	0,186
±RR	-0,098	0,256
Вольтажний критерій Корнелла	-0,222	0,009
Добуток Корнелла	-0,161	0,061
Індекс Соколова-Лайона	-0,226	0,008

В той же час, встановлено достовірні зв'язки рівнів КТС з ехокардіографічними параметрами, зокрема КДР, КСР, КДО, КСО, іКДО, іКСО, ФВ, УО, іУО, МШП, ЗСЛШ, ВТСЛШ, ММЛШ, іММЛШ, ЛП, іОЛП, ПП та ПШ ($p < 0,05$) (Табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Кореляційні зв'язки рівнів катестатину з ехокардіографічними параметрами

Параметр	r	p
КДР	-0,388	<0,001
КСР	-0,453	<0,001
КДО	-0,366	<0,001
КСО	-0,426	<0,001
іКДО	-0,328	<0,001
іКСО	-0,414	<0,001
ФВ	0,469	<0,001
УО	-0,290	0,001
іУО	-0,218	0,011
МШП	-0,593	<0,001
ЗСЛШ	-0,647	<0,001
ВТСЛШ	-0,568	<0,001
ММЛШ	-0,576	<0,001

iММЛШ	-0,576	<0,001
ЛП	-0,393	<0,001
iОЛП	-0,326	<0,001
ПП	-0,640	<0,001
ПШ	-0,572	<0,001

Враховуючи дизайн дослідження, пацієнти з ГХ мали ГМЛШ, таким чином рівні КТС були достовірно нижчі при ГМЛШ порівняно з нормальною геометрією ЛШ, що спостерігалось у осіб контрольної групи ($p < 0,001$). В той же час, не виявлено відмінностей концентрацій КТС між пацієнтами з концентричною та ексцентричною гіпертрофією як у групі пацієнтів з ГХ та ЦД2т ($4,48 \pm 1,20$ нг/мл порівняно з $4,45 \pm 0,78$ нг/мл; $p = 0,963$), так і у пацієнтів з ГХ без ЦД2т ($5,64 \pm 0,64$ нг/мл порівняно з $5,49 \pm 0,39$ нг/мл; $p = 0,539$) (Рис. 4.5). Концентричне ремоделювання ЛШ не виявлено серед учасників дослідження, що обумовлено дизайном даного дослідження. Таким чином, КТС має потенціал у діагностиці ГМЛШ додатково до ЕхоКГ, проте вирішальне значення у визначенні типу ремоделювання міокарда має ЕхоКГ.

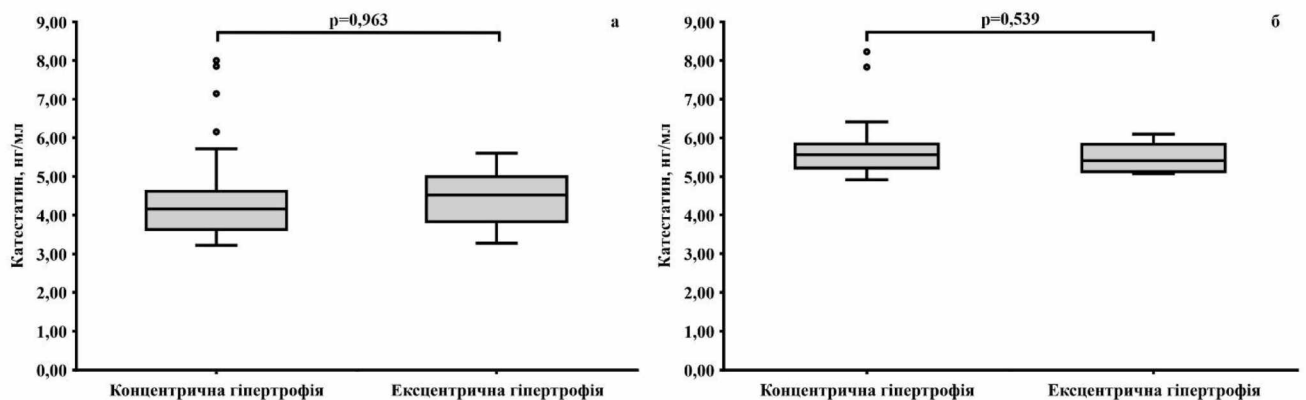


Рисунок 4.5. Рівні катестатину в плазмі крові залежно від геометрії лівого шлуночка у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу (а) та у пацієнтів з гіпертонічною хворобою без цукрового діабету 2 типу (б).

Враховуючи встановлені взаємозв'язки між рівнями КТС та АТ і зниження ЯЖ у пацієнтів з ГХ, досліджено особливості параметрів ЯЖ залежно від концентрацій

КТС в плазмі крові (Табл. 4.5). Учасники дослідження розподілені на тертилі залежно від рівня КТС: I тертиль – 3,22–5,38 нг/мл (n=65); II тертиль – 5,39–6,54 нг/мл (n=51); III тертиль – 6,55–9,85 нг/мл (n=20). Нижчі рівні КТС супроводжувались прогресивним зниженням показників фізичного функціонування, рольового функціонування, обумовленого фізичним станом, інтенсивності болю, загального стану здоров'я та сумарного фізичного компоненту здоров'я. Щодо параметрів психічного компоненту здоров'я, встановлено достовірно нижчі показники життєвої активності, соціального функціонування, рольового функціонування, обумовленого емоційним станом, психічного здоров'я та сумарного психічного компоненту здоров'я у I тертилі порівняно з III тертилю. Крім того, життєва активність достовірно вища у III тертилі також порівняно і з II тертилю. Показники соціального функціонування, рольового функціонування, обумовленого емоційним станом, та сумарного психічного компоненту здоров'я вищі у I тертилі порівняно з II тертилю.

Таблиця 4.5

Порівняльна характеристика показників опитувальника оцінки якості життя SF-36 залежно від рівнів катестатину

Показник	КТС \leq 5,38 нг/мл (n=65)	КТС 5,39–6,54 нг/мл (n=51)	КТС \geq 6,55 нг/мл (n=20)	p
Опитувальник якості життя SF-36:				
PF	80,00 (65,00; 85,00)	90,00 (80,00; 92,50)*	100,00 (90,00; 100,00)†‡	p ₁₋₂ =0,002 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,003
RP	50,00 (25,00; 75,00)	75,00 (50,00; 100,00)*	100,00 (100,00; 100,00)†‡	p ₁₋₂ =0,039 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
BP	62,00 (51,00; 74,00)	74,00 (62,00; 100,00)*	92,00 (74,00; 100,00)†‡	p ₁₋₂ =0,004 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,023

Продовження таблиці 4.5

GH	47,11±12,85	59,53±13,30*	69,20±15,53†‡	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,020
VT	50,00 (45,00; 65,00)	60,00 (45,00; 70,00)	72,50 (55,00; 81,25) †‡	p ₁₋₂ =0,168 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,008
SF	75,00 (50,00; 75,00)	87,50 (75,00; 100,00)*	87,50 ((75,00; 100,00)†	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,253
RE	66,67 (33,33; 100,00)	100,00 (66,67; 100,00)*	100,00 (100,00; 100,00)†	p ₁₋₂ =0,004 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,205
MH	53,97±13,68	57,96±14,18	65,60±12,41†	p ₁₋₂ =0,268 p ₁₋₃ =0,003 p ₂₋₃ =0,091
PCS	43,77±6,56	48,56±6,55*	54,94±4,99†‡	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,001
MCS	42,41±7,46	45,63±7,00*	48,38±4,78†	p ₁₋₂ =0,038 p ₁₋₃ =0,003 p ₂₋₃ =0,295

Примітка: Статистична значущість відмінностей між групами визначена за допомогою ANOVA з подальшим апостеріорним тестом Тьюкі для кількісних величин з нормальним розподілом, статистична значущість визначена як $p < 0,05$. Для порівняння кількісних величин з розподілом, що відрізняється від нормального, використовували тест Крускала–Уолліса з подальшим апостеріорним тестом Данна та поправкою Бонферроні. Скоректований рівень значущості з використанням методу поправки Бонферроні становить 0,017. * – статистично

значуща різниця між I та II тертилю; † – статистично значуща різниця між I та III тертилю; ‡ – статистично значуща різниця між II та III тертилю.

Показник опитувальника пацієнта з ГХ у учасників дослідження з рівнями КТС $\leq 5,38$ нг/мл склав 15,00 (13,00; 16,00) балів, з рівнями КТС 5,39–6,54 нг/мл – 11,00 (8,00; 13,50) балів, з рівнями КТС $\geq 6,55$ нг/мл – 7,50 (5,00; 10,00) балів. Встановлено достовірні відмінності показників опитувальника пацієнта з ГХ залежно від рівнів КТС ($p < 0,001$, $\chi^2 = 43,65$). Результати даного опитувальника були достовірно вищими у пацієнтів з рівнями КТС $\leq 5,38$ нг/мл порівняно з групами з рівнями КТС 5,39–6,54 нг/мл ($p < 0,001$) та КТС $\geq 6,55$ нг/мл ($p < 0,001$), в той час як результати між II та III тертилю достовірно не відрізнялись ($p = 0,018$) (Рис. 4.6).

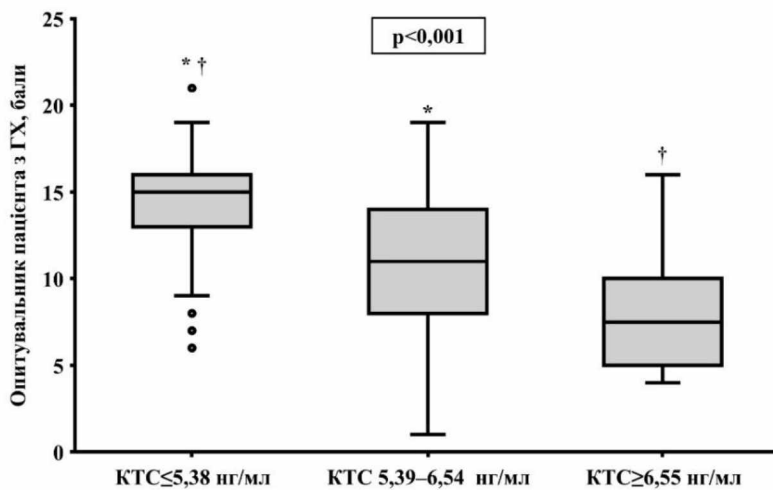


Рисунок 4.6. Результати опитувальника пацієнта з гіпертонічною хворобою в залежності від концентрацій катестатину

Примітка: Статистична значущість відмінностей між групами визначена за допомогою тесту Крускала–Уолліса з подальшим апостеріорним тестом Данна та поправкою Бонферроні. Скоректований рівень значущості з використанням методу поправки Бонферроні становить 0,017. * – статистично значуща різниця між I та II тертилю; † – статистично значуща різниця між I та III тертилю.

Множинний лінійний регресійний аналіз встановив, що ІМТ ($\beta = -0,22$; $p = 0,007$), тривалість ГХ ($\beta = -0,25$; $p = 0,008$), рівні HbA1c ($\beta = -0,43$; $p = 0,019$) та ХС ЛПВЩ ($\beta = 0,27$; $p = 0,001$) є незалежними предикторами рівнів КТС після застосування моделі, скоригованої на вік, ІМТ, САТ, тривалість ГХ, рівні інсуліну,

глюкози, HbA1c, сечової кислоти, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ і КА. Інші змінні не мали статистичної значущості в цій моделі множинної лінійної регресії (Табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Модель множинної лінійної регресії для визначення предикторів рівнів катестатину в плазмі крові

Параметр	B*	СП B†	β_{\ddagger}	t	p	95% ДІ коефіцієнту регресії	
						Верхній	Нижній
Вік, роки	-0,02	0,01	-0,13	-1,74	0,084	-0,041	0,003
ІМТ, кг/м ²	-0,07	0,03	-0,22	-2,76	0,007	-0,127	-0,021
САТ, мм рт.ст.	0,01	0,01	0,09	0,97	0,333	-0,011	0,031
Тривалість ГХ, роки	-0,03	0,01	-0,25	-2,69	0,008	-0,059	-0,009
Інсулін, мкМО/мл	-0,01	0,01	-0,06	-0,80	0,427	-0,028	0,012
Глюкоза, ммоль/л	0,02	0,08	0,04	0,26	0,799	-0,130	0,169
HbA1c (%)	-0,37	0,16	-0,43	-2,38	0,019	-0,682	-0,062
Сечова кислота, мкмоль/л	0,00	0,00	-0,07	-0,98	0,331	-0,003	0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,83	0,24	0,27	3,54	0,001	0,367	1,299
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,00	0,00	-0,04	-0,68	0,500	-0,005	0,002
ТГ, ммоль/л	0,04	0,09	0,03	0,42	0,677	-0,145	0,222
КА	-0,02	0,09	-0,02	-0,27	0,786	-0,198	0,150

Примітка: * – Нестандартизований коефіцієнт B; † – стандартна помилка для B; ‡ – стандартизований коефіцієнт β .

Висновки до розділу 4:

1. У пацієнтів з ГХ відзначалося достовірне зниження рівнів КТС у плазмі крові порівняно з учасниками контрольної групи.

2. Пацієнти з ГХ у поєднанні з ЦД2т мали ще нижчі показники рівнів КТС, ніж пацієнти з ГХ без ЦД2т.
3. Встановлені кореляційні зв'язки рівнів КТС з антропометричними параметрами та зниження концентрацій КТС у пацієнтів з ожирінням можуть свідчити про його діагностичний потенціал щодо розвитку ожиріння у даній популяції пацієнтів.
4. Виявлено асоціації рівнів КТС і параметрів вуглеводного обміну, зокрема глюкози, інсуліну, HbA1c й індексу НОМА-IR, та показників ліпідного обміну, зокрема рівнів ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПДНЩ і КА, а також сечової кислоти, що дозволяє розглядати КТС як потенційний біомаркер метаболічних порушень у пацієнтів з ГХ.
5. Виявлені кореляційні зв'язки рівнів КТС з ЕКГ-ознаками ГМЛШ й ехокардіографічними параметрами та знижені рівні КТС у пацієнтів з ГМЛШ свідчать про потенціал КТС у діагностиці ГМЛШ додатково до ехокардіографічного обстеження.
6. Нижчі показники КТС асоційовані з гіршими показниками ЯЖ пацієнтів, як фізичного, так і психічного компонентів, а також вищим результатом опитувальника пацієнта з ГХ.
7. Незалежними предикторами рівнів КТС визначено ІМТ, тривалість ГХ, рівні HbA1c та ХС ЛПВЩ.

Результати розділу 4 висвітлено у наступних наукових публікаціях:

1. Панкова О.А., Корж О.М. Значення катестатину та релаксину-2 у діагностиці ремоделювання міокарда в пацієнтів із гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. *Український терапевтичний журнал*. 2023. № 4. С. 24–32. <http://doi.org/10.30978/UTJ2023-4-24>
2. Pankova O., Korzh O. Plasma catestatin levels are related to metabolic parameters in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Heart and Vessels*. 2024. Vol. 39(2). P. 144–159. <https://doi.org/10.1007/s00380-023-02318-w>

3. Панкова О.А., Корж О.М. Якість життя пацієнтів з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу та її показники залежно від рівнів катестатину і релаксину-2 в плазмі крові. *Сімейна медицина. Європейські практики*. 2024. № 1. С. 67–74. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.1.2024.300459>
4. Панкова О. Катестатин як предиктор розвитку гіпертонічної хвороби. *XIX Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»*: тези доповідей XIX Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців, м. Харків, 15-16 грудня 2022 р. Харків, 2022. С. 246-248.
5. Панкова О. Значення катестатину у діагностиці ліпідних порушень у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. *Фестиваль молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття»*: збірник тез Міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття», м. Харків, 13-15 лютого 2023 р. Харків, 2023. С. 105-107.
6. Панкова О.А. Рівні катестатину у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, поєднаною з цукровим діабетом 2 типу, які отримують антигіпертензивну терапію. *Всеукраїнська науково-практична Internet-конференція з міжнародною участю, присвячена 30-річчю заснування кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ*: матеріали Всеукраїнської науково-практичної Internet-конференції з міжнародною участю, присвяченої 30-річчю заснування кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ, м. Харків, 16-17 березня 2023 р. Харків, 2023. С. 78-80.
7. Панкова О.А. Катестатин як маркер метаболічних порушень у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. *92-а науково-практична конференція студентів та молодих учених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації»*: тези доповідей 92-ї науково-практичної конференції студентів та молодих учених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації», м. Івано-Франківськ, 23-25 березня 2023 р. Івано-Франківськ, 2023. С. 170.
8. Панкова О. Катестатин як предиктор дисглікемічних станів у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. *XXVII міжнародний медичний конгрес студентів та*

- молодих вчених*: матеріали XXVII міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, м. Тернопіль, 10-12 квітня 2023 р. Тернопіль, 2023. С. 14.
9. Панкова О.А. Роль катестатину у діагностиці гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу. *XX Наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку-2023»*: матеріали XX Наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку-2023», м. Вінниця, 21-22 квітня 2023 р. Вінниця, 2023. С. 618-619.
10. Pankova O, Korzh O. Catestatin is associated with the impairment of carbohydrate metabolism. *Endocrine Abstracts*. 25th European Congress of Endocrinology; (Istanbul, Turkey 13-16 May 2023). Istanbul 2023. Vol. 90. Art. P5. <https://doi.org/10.1530/endoabs.90.P5>

РОЗДІЛ 5

РІВНІ РЕЛАКСИНУ-2 ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ З КЛІНІКО-
АНАМНЕСТИЧНИМИ, ЛАБОРАТОРНИМИ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИМИ
ПАРАМЕТРАМИ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ У
ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

57 учасників дослідження мали рівні РЛН-2 у плазмі крові нижче межі виявлення. Учасники дослідження були поділені на 2 групи: до першої групи включено 79 осіб з рівнями РЛН-2 \geq 4,69 пг/мл, до другої групи – 57 осіб з рівнями РЛН-2 $<$ 4,69 пг/мл. Залежно від виявлення РЛН-2 у плазмі крові порівняно клініко-анамнестичні характеристики учасників дослідження між групами з рівнями РЛН-2 \geq 4,69 пг/мл і $<$ 4,69 пг/мл (Табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Клініко-анамнестичні характеристики учасників дослідження залежно від рівнів
релаксину-2 у плазмі крові

Показник	РЛН-2 \geq 4,69 пг/мл (n=79)	РЛН-2 $<$ 4,69 пг/мл (n=57)	p
Демографічні показники			
Жіноча стать, n (%)	44 (55,70%)	32 (56,14%)	0,959
Вік, роки	64,92 \pm 9,11	62,86 \pm 7,33	0,146
Анамнестичні показники			
Паління, n (%)	14 (17,72%)	17 (29,82%)	0,097
Паління в анамнезі, n (%)	15 (23,08%)	13 (32,50%)	0,289
Ожиріння, n (%)	36 (45,57%)	16 (28,07%)	0,038
Спадкова схильність до:			
ГХ, n (%)	56 (70,89%)	41 (71,93%)	0,894
ЦД2т, n (%)	21 (26,58%)	4 (7,02%)	0,004
ССЗ, n (%)	41 (51,90%)	23 (40,35%)	0,183

Продовження таблиці 5.1

Клінічні та антропометричні показники			
Зріст, см	170,91±6,97	169,97±7,80	0,838
Вага, кг	88,02±14,65	83,65±10,96	0,048
ІМТ, кг/м ²	30,07±4,14	28,88±2,65	0,044
Окружність шиї, см	39,12±2,74	38,57±2,86	0,259
Окружність талії, см	107,19±14,07	99,52±8,90	<0,001
Окружність стегон, см	110,29±9,69	105,95±6,35	0,002
ОТ/ОС	0,97±0,09	0,94±0,07	0,034
Окружність зап'ястя, см	18,00 (17,00; 19,00)	18,00 (17,00; 19,00)	0,433
Окружність передпліччя, см	26,06±2,39	25,77±2,87	0,529
Окружність литки, см	36,96±2,93	37,19±3,56	0,671
Окружність щиколотки, см	22,00 (22,00;24,00)	22,50 (22,00;24,00)	0,309
«Офісний» АТ:			
САТ, мм рт.ст.	137,67± 9,30	131,96±10,82	0,001
ДАТ, мм рт.ст.	81,84±5,93	81,75±4,80	0,930
ЧСС, уд./хв.	73,24±9,14	71,19±9,17	0,200

Пацієнти з рівнями РЛН-2 \geq 4,69 пг/мл мали вищу спадкову схильність до ЦД2т (p=0,004) та частіше мали ожиріння (p=0,038). Крім того, пацієнти з рівнями РЛН-2 \geq 4,69 пг/мл мали вищі показники САТ (p=0,001) та антропометричних параметрів, таких як вага (p=0,048), ІМТ (p=0,044), окружності талії (p<0,001) і стегон (p=0,002) та ОТ/ОС (p=0,034).

Пацієнти з концентраціями РЛН-2 \geq 4,69 пг/мл мали достовірно вищі рівні параметрів метаболізму глюкози, зокрема глюкози (p<0,001), інсуліну (p<0,001), HbA1c (p<0,001) і індексу НОМА-IR (p<0,001), та таких характеристик ліпідного

профілю, як загальний ХС ($p=0,026$), ХС ЛПНЩ ($p=0,044$), ТГ ($p<0,001$) і КА ($p<0,001$) (Табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Особливості лабораторних показників учасників дослідження залежно від рівнів релаксину-2 у плазмі крові

Показник	РЛН-2 \geq 4,69 пг/мл (n=79)	РЛН-2<4,69 пг/мл (n=57)	p
Інсулін, мкМО/мл	12,27 (6,58;20,46)	6,23 (5,24;9,89)	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	6,20 (5,11;9,07)	4,92 (4,67;5,68)	<0,001
Індекс НОМА-IR (%)	4,24 (1,57;7,11)	1,40 (1,17;2,45)	<0,001
HbA1c (%)	6,70 (5,37;7,73)	5,31 (5,01;5,90)	<0,001
Загальний ХС, ммоль/л	6,15 \pm 1,20	5,66 \pm 1,31	0,026
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,86 \pm 1,11	3,47 \pm 1,09	0,044
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,31 (1,13;1,63)	1,42 (1,22;1,62)	0,176
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,79 (0,56;0,96)	0,64 (0,55;0,86)	0,067
ТГ, ммоль/л	2,13 (1,58;2,85)	1,58 (1,29;1,93)	<0,001
КА	3,74 \pm 1,36	2,98 \pm 0,96	<0,001
Креатинін, мкмоль/л	78,09 \pm 11,32	77,92 \pm 10,74	0,929
рШКФ, мл/хв./1.73 м ²	72,90 (67,67;78,93)	73,46 (66,60;80,27)	0,834
Сечова кислота, мкмоль/л	335,94 \pm 80,24	308,79 \pm 89,89	0,066

В той же час, проведений аналіз не виявив відмінностей параметрів електрокардіографічного дослідження між даними групами, зокрема тривалості інтервалів P ($p=0,914$), PR ($p=0,728$), QRS ($p=0,432$), QT ($p=0,356$), RR ($p=0,282$), QTc ($p=0,184$), \pm QT ($p=0,313$), \pm RR ($p=0,764$), \pm QTc ($p=0,742$), QTstd ($p=0,755$), dRR ($p=0,571$), а також ЕКГ-ознак ГМЛШ вольтажного критерію Корнелла ($p=0,930$), добутку Корнелла ($p=0,860$) та Індекс Соколова-Лайона ($p=0,680$) (Табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Порівняльна характеристика електрокардіографічних та ехокардіографічних параметрів учасників дослідження залежно від рівнів релаксину-2 у плазмі крові

Показник	РЛН-2 \geq 4,69 пг/мл (n=79)	РЛН-2<4,69 пг/мл (n=57)	p
P, мс	98,43 \pm 17,85	98,77 \pm 18,56	0,914
PR, мс	158,18 \pm 25,36	156,63 \pm 25,63	0,728
QRS, мс	82,00 (77,00; 88,50)	81,00 (79,00; 91,00)	0,432
QT, мс	372,99 \pm 26,29	377,05 \pm 23,70	0,356
QTc, мс	409,34 \pm 16,51	405,40 \pm 17,60	0,184
\pm QT, мс	34,30 \pm 11,22	36,32 \pm 11,74	0,313
\pm QTc, мс	37,72 \pm 12,45	38,44 \pm 12,65	0,742
QTstd, мс	11,11 \pm 3,61	11,32 \pm 3,86	0,755
RR, мс	841,37 \pm 131,53	865,24 \pm 120,59	0,282
\pm RR, мс	59,00 (34,00; 97,00)	57,00 (36,00; 80,00)	0,764
dRR, мс	18,00 (10,00; 26,00)	18,00 (12,00; 26,00)	0,571
Вольтажний критерій Корнелла, мм	15,13 \pm 5,62	15,04 \pm 6,88	0,930
Добуток Корнелла, мм \times мс	1148,16 (955,98; 1466,47)	1226,40 (902,18; 1496,00)	0,860
Індекс Соколова-Лайона, мм	18,92 \pm 5,89	18,51 \pm 5,58	0,680

Пацієнти з рівнями РЛН-2 \geq 4,69 пг/мл мали вищі показники таких параметрів ехокардіографічного дослідження, як КДР (p=0,006), КСР (p=0,001), КДО (p=0,007), КСО (p<0,001), іКДО (p=0,010), іКСО (p=0,002), УО (p=0,029), МШП (p=0,001), ЗСЛШ (p<0,001), ВТСЛШ (p=0,007), ММЛШ (p<0,001), іММЛШ (p<0,001), розмірів ЛП (p=0,033), ПП (p=0,002) та ПШ (p<0,001), а також меншу ФВ (p=0,001) (Табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Порівняльна характеристика ехокардіографічних параметрів учасників дослідження залежно від рівнів релаксину-2 у плазмі крові

Показник	РЛН-2 \geq 4,69 пг/мл (n=79)	РЛН-2<4,69 пг/мл (n=57)	p
КДР, мм	50,32 \pm 4,70	47,95 \pm 5,06	0,006
КСР, мм	32,75 \pm 3,83	30,47 \pm 4,11	0,001
КДО, мл	121,33 \pm 25,59	108,74 \pm 27,07	0,007
КСО, мл	44,00 (36,50; 52,50)	35,00 (30,00; 41,00)	<0,001
іКДО, мл/м ²	60,53 \pm 10,52	55,54 \pm 11,71	0,010
іКСО, мл/м ²	21,99 \pm 5,25	19,06 \pm 5,59	0,002
ФВ, %	63,93 \pm 3,71	66,14 \pm 3,83	0,001
УО, мл	77,01 \pm 14,48	71,33 \pm 15,34	0,029
іУО, мл/м ²	38,47 \pm 5,92	36,50 \pm 6,75	0,074
МШП, мм	10,57 \pm 1,68	9,51 \pm 2,09	0,001
ЗСЛШ, мм	11,67 \pm 1,73	10,44 \pm 1,96	<0,001
ВТСЛШ	0,46 \pm 0,06	0,43 \pm 0,06	0,007
ММЛШ, г	218,49 \pm 58,91	177,33 \pm 68,12	<0,001
іММЛШ, г/м ²	108,76 \pm 25,88	90,29 \pm 31,48	<0,001
ЛП, мм	33,54 \pm 4,21	31,89 \pm 4,66	0,033
іОЛП, мл/м ²	22,36 \pm 7,79	20,35 \pm 8,25	0,151
ПП, мм	32,06 \pm 3,63	29,96 \pm 4,10	0,002
ПШ, мм	27,97 \pm 3,15	25,95 \pm 3,29	<0,001

У пацієнтів з рівнями РЛН-2 \geq 4,69 пг/мл встановлено більш низькі показники параметрів фізичного компоненту здоров'я, зокрема фізичне функціонування (p=0,004), рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (p=0,002), інтенсивність болю (p=0,020), загальний стан здоров'я (p=0,005), і сумарний фізичний компонент здоров'я (p<0,001). В той же час, не виявлено достовірних відмінностей як параметрів психічного компоненту здоров'я, за виключенням

соціального функціонування ($p=0,012$), так і сумарного психічного компоненту здоров'я ($p>0,05$) (Табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Порівняльна характеристика показників опитувальника оцінки якості життя SF-36 залежно від рівня релаксину-2

Показник	РЛН-2 \geq 4,69 пг/мл (n=79)	РЛН-2<4,69 пг/мл (n=57)	p
Опитувальник якості життя SF-36:			
PF	85,00 (65,00; 90,00)	90,00 (80,00; 95,00)	0,004
RP	75,00 (25,00; 75,00)	75,00 (50,00; 100,00)	0,002
BP	62,00 (51,00; 84,00)	74,00 (62,00; 100,00)	0,020
GH	51,81 \pm 14,10	59,46 \pm 16,74	0,005
VT	55,00 (45,00; 67,50)	60,00 ((45,00; 70,00)	0,426
SF	75,00 (62,50; 87,50)	87,50 (75,00; 100,00)	0,012
RE	100,00 (33,33; 100,00)	100,00 (66,67; 100,00)	0,051
MH	56,46 \pm 13,69	58,18 \pm 14,85	0,487
PCS	45,34 \pm 7,43	49,80 \pm 6,64	<0,001
MCS	43,96 \pm 7,06	45,24 \pm 7,50	0,310

Крім того, порівняно й результати опитувальника пацієнта з ГХ (Рис. 5.1)

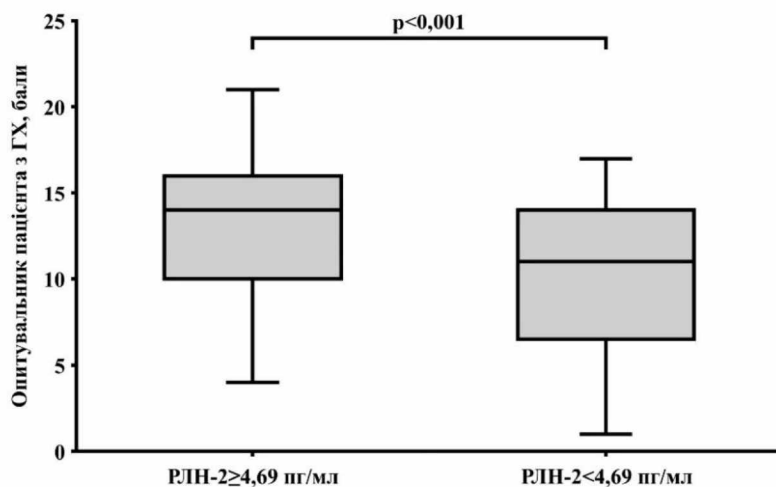


Рисунок 5.1. Результати опитувальника пацієнта з гіпертонічною хворобою у учасників дослідження в залежності від рівнів релаксину-2

У учасників дослідження з рівнями РЛН-2 $\geq 4,69$ пг/мл виявлено вищі показники результатів опитувальника пацієнта з ГХ порівняно з учасниками дослідження з рівнями РЛН-2 $< 4,69$ пг/мл (14,00 [11,00; 16,00] порівняно з 11,00 [7,00; 14,00]; $p < 0,001$).

Пацієнти з ГХ мали достовірно нижчі рівні РЛН-2, ніж здорові добровольці (5,43 [5,02; 6,66] пг/мл порівняно з 11,44 [10,85; 13,55] пг/мл; $p < 0,001$) (Рис. 5.2).

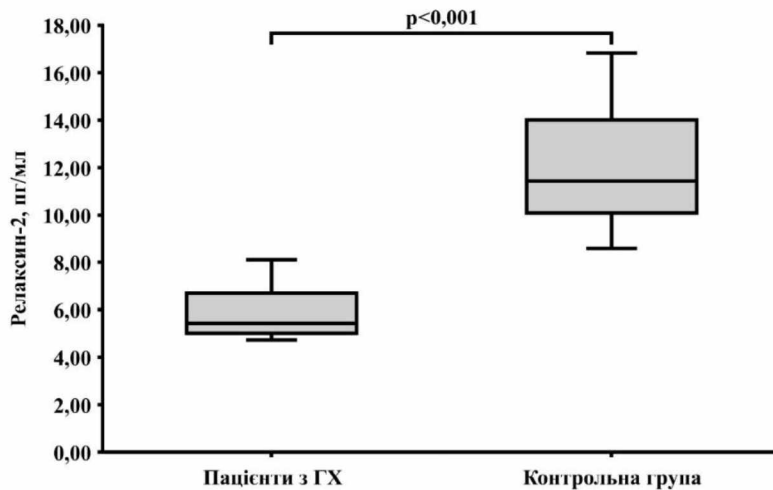


Рисунок 5.2. Рівні релаксину-2 у плазмі крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та практично здорових добровольців.

У пацієнтів з ГХ 2 ступеня виявлено достовірно вищі показники РЛН-2, ніж у пацієнтів з ГХ 3 ступеня (6,23 [5,25; 6,96] пг/мл порівняно з 5,07 [4,93; 5,23] пг/мл; $p = 0,024$) (Рис. 5.3).

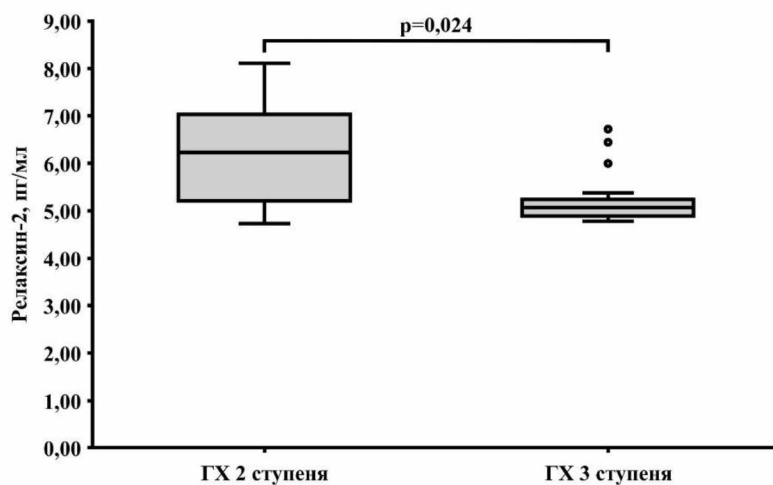


Рисунок 5.3. Рівні релаксину-2 у плазмі крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою 2 та 3 ступеню

Крім того, рівні РЛН-2 ще більше знижені у пацієнтів з ГХ та ЦД2т порівняно з пацієнтами з ГХ без ЦД2т (5,11 [4,97; 5,38] пг/мл порівняно з 6,71 [6,00; 7,14] пг/мл; $p < 0,001$) (Рис. 5.4). Не встановлено достовірної різниці рівнів РЛН-2 у плазмі крові між чоловіками та жінками ($p = 0,982$).

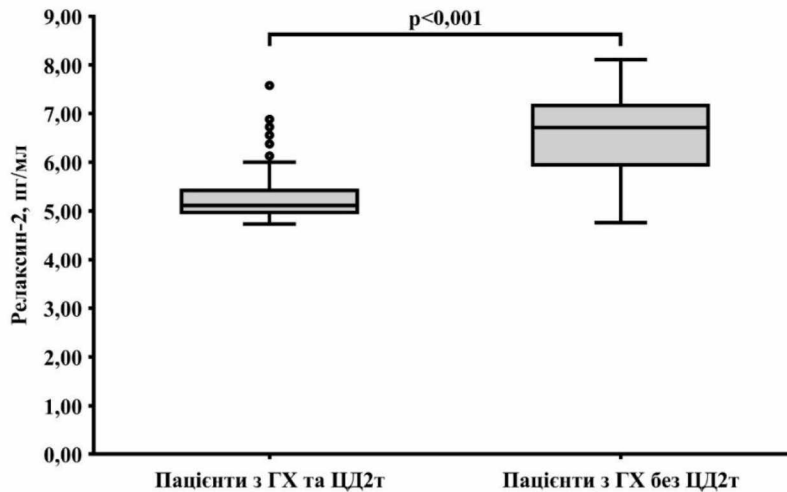


Рисунок 5.4. Рівні релаксину-2 у плазмі крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та у пацієнтів з гіпертонічною хворобою без цукрового діабету 2 типу.

Рівні РЛН-2 негативно корелювали з віком учасників дослідження ($r = -0,280$, $p = 0,012$) (Табл. 5.6). Також встановлено негативний зв'язок концентрацій РЛН-2 з САТ ($r = -0,533$; $p < 0,001$), але не з ДАТ ($r = -0,207$; $p = 0,067$). Крім того, кореляційний аналіз виявив достовірні негативні асоціації рівнів РЛН-2 з такими антропометричними параметрами, як ІМТ ($r = -0,249$, $p = 0,027$), окружності шиї ($r = -0,227$, $p = 0,045$), талії ($r = -0,330$, $p = 0,003$) та ОТ/ОС ($r = -0,284$, $p = 0,011$).

Таблиця 5.6

Кореляційні зв'язки між рівнями релаксину-2 та клінічними параметрами

Параметр	r	p
Вік, роки	-0,280	0,012
Тривалість ГХ, роки	-0,210	0,081
Тривалість ЦД, роки	-0,235	0,135
«Офісний» АТ:		
САТ, мм рт.ст.	-0,533	<0,001

Продовження таблиці 5.6

ДАТ, мм рт.ст.	-0,207	0,067
ЧСС, уд./хв.	-0,115	0,313
Зріст, см	0,015	0,895
Вага, кг	-0,139	0,222
ІМТ, кг/м ²	-0,249	0,027
Окружність шиї, см	-0,227	0,045
Окружність талії, см	-0,330	0,003
Окружність стегон, см	-0,181	0,111
Відношення окружності талії до окружності стегон	-0,284	0,011
Окружність зап'ястя, см	-0,125	0,271
Окружність передпліччя, см	-0,044	0,698
Окружність литки, см	0,149	0,189
Окружність щиколотки, см	0,126	0,270

Виявлено достовірні негативні зв'язки концентрацій РЛН-2 з рівнями глюкози ($r=-0,543$; $p<0,001$), інсуліну ($r=-0,228$; $p=0,043$), HbA1c ($r=-0,673$, $p<0,001$) та індексом НОМА-IR ($r=-0,392$; $p<0,001$). Крім того, рівні РЛН-2 пов'язані з показниками ліпідного обміну, зокрема встановлено позитивну кореляцію рівнів РЛН-2 з ХС ЛПВЩ ($r=0,407$, $p<0,001$) і негативну асоціацію з ТГ ($r=-0,417$, $p<0,001$) і КА ($r=-0,423$, $p<0,001$). Рівні РЛН-2 також негативно корелювали з рівнями сечової кислоти ($r=-0,263$, $p=0,019$) (Табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Кореляційні зв'язки між рівнями релаксину-2 та лабораторними параметрами

Параметр	r	p
Глюкоза, ммоль/л	-0,543	<0,001
Інсулін, мкМО/мл	-0,228	0,043
Індекс НОМА-IR (%)	-0,392	<0,001

Продовження таблиці 5.7

НbA1c (%)	-0,673	<0,001
Загальний ХС, ммоль/л	-0,015	0,896
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	-0,093	0,414
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,407	<0,001
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	-0,204	0,072
ТГ, ммоль/л	-0,417	<0,001
КА	-0,423	<0,001
Креатинін, мкмоль/л	-0,129	0,256
рШКФ, мл/хв./1.73 м ²	0,218	0,053
Сечова кислота, мкмоль/л	-0,263	0,019

Кореляційний аналіз не виявив зв'язків рівнів РЛН-2 з ЕКГ-ознаками ГМЛШ, проте встановив достовірний негативний зв'язок з \pm QT ($r=-0,181$; $p=0,035$), який також підтвердився при проведенні кореляційного аналізу у підгрупі пацієнтів з рівнями РЛН-2 \geq 4,69 пг/мл ($r=-0,237$; $p=0,035$) (Табл. 5.8). Крім того, кореляційний аналіз у підгрупі пацієнтів з рівнями РЛН-2 \geq 4,69 пг/мл також додатково встановив кореляції з \pm QTc ($r=-0,268$; $p=0,017$) та PR ($r=-0,237$; $p=0,035$).

Таблиця 5.8

Кореляційні зв'язки рівнів релаксину-2 з електрокардіографічними параметрами у популяції дослідження та підгрупі пацієнтів з рівнями релаксину-2 \geq 4,69 пг/мл

Параметр	Популяція дослідження (n=136)		Підгрупа пацієнтів з РЛН-2 \geq 4,69 пг/мл (n=79)	
	r	p	r	p
P	0,036	0,673	0,089	0,434
PR	0,140	0,104	0,237	0,035
QRS	0,014	0,872	0,094	0,412
QT	-0,124	0,151	-0,123	0,282

Продовження таблиці 5.8

QTc	0,005	0,957	-0,172	0,131
±QT	-0,181	0,035	-0,237	0,035
±QTc	-0,154	0,074	-0,268	0,017
RR	-0,015	0,863	0,109	0,341
±RR	0,035	0,684	-0,083	0,469
Вольтажний критерій Корнелла	-0,088	0,309	-0,208	0,066
Добуток Корнелла	-0,080	0,355	-0,153	0,179
Індекс Соколова-Лайона	-0,017	0,847	-0,086	0,450

Кореляційні зв'язки з ехокардіографічними параметрами у загальній популяції були відсутні, проте у підгрупі пацієнтів з рівнями РЛН-2 \geq 4,69 пг/мл відзначались достовірні асоціації, зокрема з КДР, КСР, КДО, КСО, іКДО, іКСО, ФВ, УО, іУО, МШП, ЗСЛШ, ВТСЛШ, ММЛШ, іММЛШ, ЛП, іОЛП, ПП та ПШ ($p < 0,05$) (Табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Кореляційні зв'язки рівнів релаксину-2 з ехокардіографічними параметрами

Параметр	Популяція дослідження (n=136)		Підгрупа пацієнтів з РЛН-2 \geq 4,69 пг/мл (n=79)	
	r	p	r	p
КДР	-0,084	0,330	-0,564	<0,001
КСР	-0,057	0,507	-0,575	<0,001
КДО	-0,070	0,416	-0,523	<0,001
КСО	-0,051	0,559	-0,527	<0,001
іКДО	-0,100	0,246	-0,578	<0,001
іКСО	-0,069	0,428	-0,570	<0,001
ФВ	-0,013	0,883	0,427	<0,001
УО	-0,087	0,314	-0,481	<0,001
іУО	-0,123	0,153	-0,519	<0,001

Продовження таблиці 5.9

МШП	-0,088	0,308	-0,756	<0,001
ЗСЛШ	-0,118	0,172	-0,803	<0,001
ВТСЛШ	-0,115	0,183	-0,625	<0,001
ММЛШ	-0,088	0,307	-0,731	<0,001
iММЛШ	-0,112	0,194	-0,803	<0,001
ЛП	-0,043	0,618	-0,390	<0,001
iОЛП	-0,058	0,500	-0,318	0,004
ПП	-0,120	0,164	-0,704	<0,001
ПШ	-0,040	0,646	-0,574	<0,001

Висновки до розділу 5:

1. Виявлення РЛН-2 у плазмі крові, зокрема рівні РЛН-2 $\geq 4,69$ пг/мл (діапазон виявлення 4,69–16,83 пг/мл), асоційовано з вищими показниками «офісного» САТ, антропометричних параметрів, параметрів вуглеводного обміну, зокрема глюкози, інсуліну, HbA1c і індексу НОМА-IR, та ліпідного обміну, а саме загального ХС, ХС ЛПНЩ, ТГ і КА, параметрів ехокардіографічного дослідження та нижчими показниками ЯЖ пацієнтів, що дозволяє розглядати виявлення РЛН-2 як додатковий фактор ризику ГХ та ЦД2т.
2. Рівні РЛН-2 у плазмі крові у пацієнтів з ГХ знижені порівняно зі практично здоровими добровольцями.
3. Наявність супутнього ЦД2т супроводжується ще нижчими рівнями РЛН-2, ніж у пацієнтів з ГХ без порушень вуглеводного обміну.
4. Встановлені кореляційні зв'язки рівнів РЛН-2 з антропометричними параметрами, показниками вуглеводного та ліпідного обмінів і сечовою кислотою свідчать на користь діагностичного потенціалу РЛН-2 щодо метаболічних порушень у пацієнтів з ГХ.
5. Асоціацій рівнів РЛН-2 та параметрів ехокардіографічного дослідження у загальній вибірці дослідження не виявлено, проте встановлено достовірні кореляційні зв'язки у підгрупі з рівнями РЛН-2 $\geq 4,69$ пг/мл.

Результати розділу 5 висвітлено у наступних наукових публікаціях:

1. Панкова О.А., Корж О.М. Значення катестатину та релаксину-2 у діагностиці ремоделювання міокарда в пацієнтів із гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. *Український терапевтичний журнал*. 2023. № 4. С. 24–32. <http://doi.org/10.30978/UTJ2023-4-24>
2. Панкова О.А., Корж О.М. Якість життя пацієнтів з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу та її показники залежно від рівнів катестатину і релаксину-2 в плазмі крові. *Сімейна медицина. Європейські практики*. 2024. № 1. С. 67–74. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.1.2024.300459>
3. Pankova O., Korzh O. Significance of plasma relaxin-2 levels in patients with primary hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2024. <https://doi.org/10.1007/s10354-024-01035-x>
4. Pankova O. The detection of relaxin-2 plasma concentrations in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus. *1st International conference for young scientists «Biomarkers of civilization diseases»*: Abstract book 1st International conference for young scientists «Biomarkers of civilization diseases», Bialystok, Poland, 21 April 2023. Bialystok, 2023. P. 11.
5. Панкова О.А. Релаксин-2 у ранній діагностиці гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу. *XX Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»*: тези доповідей XX Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців, м. Харків, 25-26 травня 2023 р. Харків, 2023. С. 79-80.
6. Панкова О.А., Корж О.М. Клініко-лабораторні характеристики популяції пацієнтів з гіпертонічною хворобою, поєднаною з цукровим діабетом 2-го типу, при виявленні плазмових рівнів релаксину-2. *XXIV Національний конгрес кардіологів України*: матеріали XXIV Національного конгресу кардіологів України, м. Київ, 19-22 вересня 2023 р. *Український кардіологічний журнал*, том 30, Додаток 1, 2023. С. 92.
7. Pankova O., Korzh O. Plasma relaxin-2 concentrations are related to parameters of glucose homeostasis in patients with essential hypertension and type 2 diabetes. 59th

EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes:
Hamburg, Germany, 2-6 October 2023. *Diabetologia*. 2023. Vol. 66(Suppl 1). Art.
S255. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05969-6>

РОЗДІЛ 6

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМЕТРІВ ДОМАШНЬОГО МОНІТОРИНГУ
АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА
ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ З РІВНЯМИ
КАТЕСТАТИНУ І РЕЛАКСИНУ-2 У ПЛАЗМІ КРОВІ

Пацієнти з ГХ мали достовірно вищі показники параметрів домашнього самомоніторингу АТ порівняно з учасниками контрольної групи, зокрема сСАТ, dСАТ, ±САТ, САТр, САТв, ΔСАТ, сДАТ, dДАТ, ±ДАТ, ДАТр, ДАТв, ΔДАТ, сПАТ (p<0,001) (Табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Порівняльна характеристика параметрів домашнього самомоніторингу
артеріального тиску учасників дослідження

Параметр	Вибірка дослідження (n=136)	Пацієнти з ГХ (n=106)	Контрольна група (n=30)	p
сСАТ, мм рт.ст.	135,87± 8,12	139,90± 3,18	121,65± 1,25	<0,001
dСАТ, мм рт.ст.	8,19±3,44	9,72±2,07	2,80±1,06	<0,001
±САТ, мм рт.ст.	43,35± 19,15	51,58± 12,47	14,30±4,96	<0,001
САТр, мм рт.ст.	133,68± 7,35	137,26± 3,22	121,02± 1,11	<0,001
САТв, мм рт.ст.	138,00± 9,00	142,25± 4,13	122,26± 1,47	<0,001
ΔСАТ, мм рт.ст.	8,98±3,91	10,82± 1,96	2,49±1,13	<0,001
сДАТ, мм рт.ст.	82,96±3,46	84,13±2,87	78,83±1,86	<0,001
dДАТ, мм рт.ст.	4,04±1,45	4,63±0,97	1,98±0,83	<0,001
±ДАТ, мм рт.ст.	18,81±7,11	21,45±5,05	9,47±5,22	<0,001
ДАТр, мм рт.ст.	81,73±3,37	82,71±3,02	78,26±1,98	<0,001
ДАТв, мм рт.ст.	84,15±3,68	85,50±2,87	79,39±1,78	<0,001
ΔДАТ, мм рт.ст.	4,61±1,93	5,41±1,31	1,77±0,70	<0,001
сПАТ, мм рт.ст.	52,91±6,91	55,77±4,65	42,81±2,96	<0,001

Параметри САТ за результатами домашнього самомоніторингу АТ (сСАТ, dСАТ, \pm САТ, САТр, САТв, Δ САТ) були вищими у пацієнтів з ГХ та ЦД2т ($p < 0,05$). Виявлено більш високі показники dДАТ, \pm ДАТ, Δ ДАТ ($p < 0,05$), в той час як сДАТ та ДАТр були нижчими у пацієнтів з ГХ та ЦД2т ($p < 0,05$). Окрім того, у пацієнтів з ГХ та ЦД2т встановлено вищі показники сПАТ порівняно з пацієнтами з ГХ без ЦД2т ($p < 0,001$) (Табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Порівняльна характеристика параметрів домашнього самомоніторингу артеріального тиску у пацієнтів з гіпертонічною хворобою залежно від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу

Параметр	Пацієнти з ГХ та ЦД2т (n=55)	Пацієнти з ГХ без ЦД2т (n=51)	p
сСАТ, мм рт.ст.	141,35 \pm 2,99	138,33 \pm 2,60	<0,001
dСАТ, мм рт.ст.	10,87 \pm 1,93	8,48 \pm 1,38	<0,001
\pm САТ, мм рт.ст.	58,64 \pm 9,70	43,96 \pm 10,53	<0,001
САТр, мм рт.ст.	138,48 \pm 3,11	135,94 \pm 2,81	<0,001
САТв, мм рт.ст.	144,13 \pm 3,36	140,65 \pm 2,87	<0,001
Δ САТ, мм рт.ст.	11,72 \pm 1,93	9,85 \pm 1,50	<0,001
сДАТ, мм рт.ст.	83,52 \pm 3,14	84,78 \pm 2,41	0,022
dДАТ, мм рт.ст.	4,87 \pm 0,95	4,37 \pm 0,92	0,008
\pm ДАТ, мм рт.ст.	23,02 \pm 5,06	19,76 \pm 4,51	0,001
ДАТр, мм рт.ст.	82,02 \pm 3,29	83,46 \pm 2,51	0,012
ДАТв, мм рт.ст.	84,97 \pm 3,11	86,06 \pm 2,50	0,051
Δ ДАТ, мм рт.ст.	5,66 \pm 1,34	5,13 \pm 1,23	0,036
сПАТ, мм рт.ст.	57,83 \pm 4,64	53,55 \pm 3,53	<0,001

Кореляційний аналіз виявив достовірні взаємозв'язки між сСАТ та показниками фізичного і психічного компонентів здоров'я ($p < 0,001$) (Табл. 6.3). В той же час, сДАТ має достовірні кореляції лише з загальним станом здоров'я та сумарним фізичним компонентом здоров'я ($p < 0,05$). З іншими ж показниками

фізичного здоров'я та параметрами психічного здоров'я кореляцій сДАТ не виявлено.

Таблиця 6.3

Кореляційні зв'язки середнього систолічного та діастолічного артеріального тиску з показниками якості життя за результатами опитувальника SF-36

Показник	сСАТ		сДАТ	
	r	p	r	p
PF	-0,487	<0,001	-0,065	0,450
RP	-0,501	<0,001	-0,147	0,087
BP	-0,539	<0,001	-0,161	0,061
GH	-0,573	<0,001	-0,213	0,013
VT	-0,359	<0,001	-0,099	0,249
SF	-0,538	<0,001	-0,119	0,169
RE	-0,345	<0,001	-0,011	0,895
MH	-0,332	<0,001	-0,019	0,830
PCS	-0,642	<0,001	-0,209	0,015
MCS	-0,339	<0,001	-0,012	0,892

Проведений порівняльний аналіз показників домашнього самомоніторингу АТ у учасників дослідження залежно від рівнів РЛН-2 встановив достовірно вищі показники параметрів САТ (сСАТ, dСАТ, ±САТ, САТр, САТв, ΔСАТ) у пацієнтів з рівнями РЛН-2 \geq 4,69 пг/мл (Табл. 6.4). В той же час, не виявлено різниці показників сДАТ та ДАТр, хоча інші показники ДАТ (dДАТ, ±ДАТ, ДАТв, ΔДАТ) були вищими у пацієнтів з рівнями РЛН-2 \geq 4,69 пг/мл (p<0,05).

Таблиця 6.4

Порівняльна характеристика параметрів домашнього моніторингу артеріального тиску учасників дослідження залежно від рівнів релаксину-2 у плазмі крові

Показник	РЛН-2 \geq 4,69 пг/мл (n=79)	РЛН-2<4,69 пг/мл (n=57)	p
сСАТ, мм рт.ст.	138,18 \pm 6,69	132,68 \pm 8,87	<0,001

Продовження таблиці 6.4

dCAT, мм рт.ст.	9,15±2,99	6,86±3,61	<0,001
±CAT, мм рт.ст.	48,82±17,28	35,77±19,18	<0,001
CATp, мм рт.ст.	135,69±6,04	130,89±8,11	<0,001
CATв, мм рт.ст.	140,59±7,48	134,41±9,74	<0,001
ΔCAT, мм рт.ст.	10,16±3,37	7,36±4,05	<0,001
сДАТ, мм рт.ст.	83,44±3,48	82,29±3,35	0,057
dДАТ, мм рт.ст.	4,43±1,30	3,51±1,48	<0,001
±ДАТ, мм рт.ст.	20,25±6,34	16,81±7,67	0,005
ДАТр, мм рт.ст.	82,10±3,44	81,22±3,23	0,137
ДАТв, мм рт.ст.	84,74±3,64	83,33±3,61	0,027
ΔДАТ, мм рт.ст.	5,16±1,75	3,84±1,93	<0,001
сПАТ	54,74±6,37	50,38±6,90	<0,001

Крім того, встановлено достовірні негативні кореляційні зв'язки рівнів КТС з параметрами домашнього самомоніторингу АТ ($p < 0,05$) (Табл. 6.5). В той же час, рівні РЛН-2 не мали значущих асоціацій з параметрами АТ у вибірці дослідження, проте виявлені достовірні взаємозв'язки у групі з рівнями РЛН-2 $\geq 4,69$ пг/мл.

Таблиця 6.5

Кореляційні зв'язки рівнів катестатину та релаксину-2 з параметрами домашнього моніторингу артеріального тиску

Параметр	Катестатин		Релаксин-2			
			Популяція дослідження (n=136)		Підгрупа пацієнтів з РЛН-2 $\geq 4,69$ пг/мл (n=79)	
	г	р	г	р	г	р
сСАТ	-0,637	<0,001	-0,087	0,314	-0,838	<0,001
dСАТ	-0,687	<0,001	-0,057	0,509	-0,717	<0,001
±САТ	-0,715	<0,001	-0,053	0,542	-0,692	<0,001
САТр	-0,619	<0,001	-0,083	0,336	-0,807	<0,001

САТв	-0,640	<0,001	-0,088	0,306	-0,842	<0,001
ΔСАТ	-0,659	<0,001	-0,058	0,502	-0,768	<0,001
сДАТ	-0,255	0,003	-0,095	0,271	-0,440	<0,001
dДАТ	-0,559	<0,001	-0,050	0,560	-0,652	<0,001
±ДАТ	-0,585	<0,001	-0,099	0,251	-0,637	<0,001
ДАТр	-0,187	0,029	-0,084	0,332	-0,358	0,001
ДАТв	-0,306	<0,001	-0,102	0,239	-0,501	<0,001
ΔДАТ	-0,534	<0,001	-0,038	0,656	-0,660	<0,001
сПАТ	-0,620	<0,001	-0,054	0,529	-0,639	<0,001

Зважаючи на встановлені кореляції з параметрами АТ, проведено порівняльний аналіз рівнів КТС залежно від рівня сСАТ (Рис. 6.1). У пацієнтів з нормальним САТ (НСАТ) виявлено рівні КТС $6,64 \pm 0,72$ нг/мл, з підвищеним нормальним САТ (ПНСАТ) – $5,61 \pm 1,00$ нг/мл та з АГ – $4,55 \pm 0,93$ нг/мл. Встановлена достовірна різниця рівнів КТС між даними групами ($F=54,09$; $p<0,001$) з тенденцією до зниження концентрацій при розвитку ГХ.

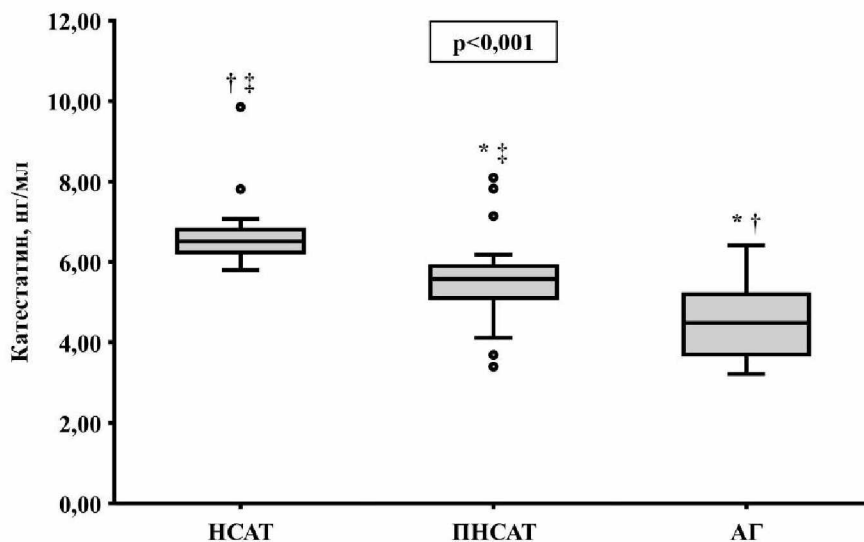


Рисунок 6.1. Концентрації катестатину в плазмі крові залежно від рівня середнього систолічного артеріального тиску.

Примітка: Статистична значущість відмінностей між групами визначена за допомогою ANOVA з подальшим апостеріорним тестом Тьюкі для кількісних

величин з нормальним розподілом, статистична значущість визначена як $p < 0,05$.

* – $p < 0,05$ порівняно з групою з нормальним систолічним артеріальним тиском.

† – $p < 0,05$ порівняно з групою з підвищеним нормальним систолічним

артеріальним тиском. ‡ – $p < 0,05$ порівняно з групою з артеріальною гіпертензією.

Висновки до розділу 6:

1. Наявність супутнього ЦД2т супроводжувалась вищими показниками параметрів САТ за результатами домашнього самомоніторингу АТ, що свідчить на користь впливу порушень метаболізму глюкози на перебіг ГХ.
2. Встановлені кореляційні взаємозв'язки сСАТ та показників ЯЖ пацієнтів підтверджують асоціацію ЯЖ з клінічною маніфестацією ГХ.
3. Виявлення РЛН-2 на рівні $\geq 4,69$ пг/мл у плазмі крові асоційовано з вищими показниками параметрів САТ за результатами аналізу проведеного самомоніторингу АТ.
4. Достовірні негативні кореляційні зв'язки рівнів КТС і параметрів моніторингу АТ та зниження рівнів КТС залежно від рівня АТ, зокрема при розвитку АГ, дозволяють розглядати КТС як перспективний біомаркер ГХ.
5. Взаємозв'язки параметрів моніторингу АТ з концентраціями РЛН-2 не виявлені в загальній популяції дослідження, проте встановлені достовірні асоціації у підгрупі з рівнями РЛН-2 $\geq 4,69$ пг/мл.

Результати розділу 6 висвітлено у наступних наукових публікаціях:

1. Панкова О.А., Корж О.М. Взаємозв'язки параметрів домашнього моніторингу артеріального тиску та рівнів катестатину і релаксину-2 у плазмі крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2023. №2Б. С. 103–110. <http://doi.org/internalmed2023.02b.103>
2. Панкова О.А., Корж О.М. Якість життя пацієнтів з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу та її показники залежно від рівнів катестатину і

релаксину-2 в плазмі крові. *Сімейна медицина. Європейські практики*. 2024. № 1. С. 67–74. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.1.2024.300459>

РОЗДІЛ 7

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ КАТЕСТАТИНУ ТА РЕЛАКСИНУ-2 У
ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ
ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

7.1. Фактори ризику серцево-судинних ускладнень гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу

Протягом періоду спостереження тривалістю 12 місяців здійснено моніторинг розвитку кінцевих точок дослідження: ішемічний інсульт, ГІМ, ГСН, смерть з серцево-судинних причин, шляхом опитування пацієнтів під час телефонних контактів. Розвиток кінцевих точок у учасників контрольної групи не спостерігався. Серед пацієнтів з ГХ встановлено виникнення 13 кінцевих точок: 3 випадки смерті з серцево-судинних причин (2,83%), 5 випадків ішемічного інсульту (4,72%), 3 випадки ГІМ (2,83%) та 2 випадки ГСН (1,89%) (Табл. 7.1.1).

Таблиця 7.1.1

Частота розвитку кінцевих точок у пацієнтів з гіпертонічною хворобою упродовж
12 місяців спостереження

Подія	Пацієнти з ГХ (n=106)	Пацієнти з ГХ та ЦД2т (n=55)	Пацієнти з ГХ без ЦД2т (n=51)	p
Смерть, n (%)	3 (2,83%)	2 (3,64%)	1 (1,82%)	0,603
Ішемічний інсульт, n (%)	5 (4,72%)	2 (3,64%)	3 (5,88%)	0,586
ГІМ, n (%)	3 (2,83%)	3 (5,45%)	0 (0%)	0,091
ГСН, n (%)	2 (1,89%)	2 (3,64%)	0 (0%)	0,169

Переважає більшість кінцевих точок спостерігалась у пацієнтів з ГХ та ЦД2т, зокрема було зареєстровано 9 кінцевих точок у даній групі (69,23%), в той час як у пацієнтів з ГХ без ЦД2т – 4 кінцеві точки (30,77%), проте не виявлено достовірної різниці між цими групами ($p=0,181$), що також було підтверджено аналізом Каплана-Мейєра ($p=0,170$) (Рис. 7.1.1).

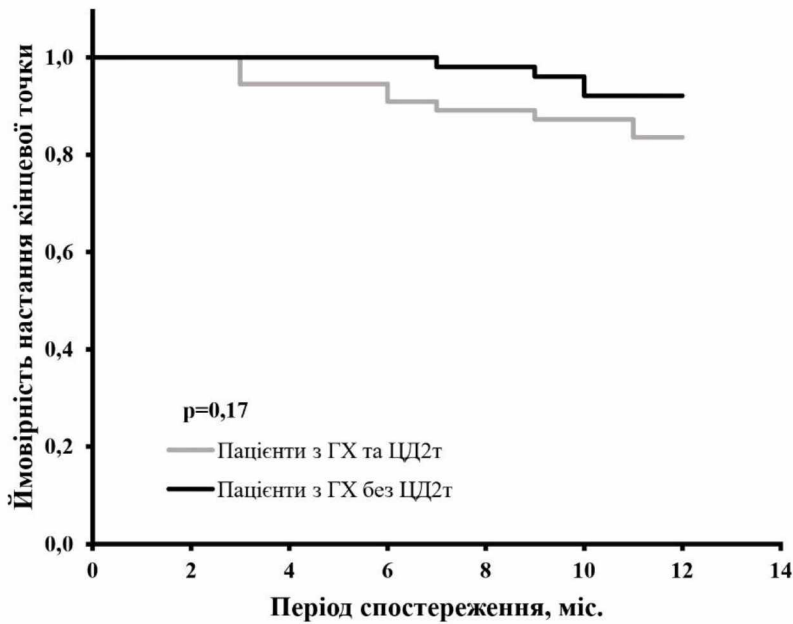


Рисунок 7.1.1. Аналіз Каплана-Мейєра у пацієнтів з гіпертонічною хворобою залежно від наявності супутньої патології цукрового діабету 2 типу

Пацієнти з ГХ та ЦД2т продемонстрували дещо вищу частоту виникнення кінцевих точок, за виключенням ішемічного інсульту, проте дані відмінності були статистично незначущими ($p > 0,05$) (Табл. 7.1.1). У пацієнтів з ГХ та ЦД2т встановлено 2 випадки смерті з серцево-судинних причин (3,64%), 2 – ішемічного інсульту (3,64%), 3 – ГІМ (4,45%) та 2 – ГСН (3,64%), в той час як у пацієнтів з ГХ без ЦД2т – 1 випадок смерті (1,82%) та 3 випадки ішемічного інсульту (5,88%).

Також проведено аналіз розвитку несприятливих серйозних серцево-судинних подій протягом періоду спостереження тривалістю 12 місяців з побудовою кумулятивних кривих Каплан-Мейєра залежно від рівнів КТС та РЛН-2 (Рис. 7.2). Усі учасники дослідження були поділені на 2 групи залежно від медіани КТС у вибірці (5,44 нг/мл): 1 група – КТС < 5,44 нг/мл ($n=68$), 2 група – КТС $\geq 5,44$ нг/мл ($n=68$). Аналіз кривих Каплана-Мейєра виявив достовірно вищу частоту розвитку кінцевих точок у пацієнтів з рівнями КТС < 5,44 нг/мл ($p=0,01$) (Рис. 7.1.2, а). Крім того, проведено аналіз настання кінцевої точки залежно від рівнів РЛН-2: < 4,69 пг/мл ($n=57$) та $\geq 4,69$ пг/мл ($n=79$), проте не виявлено достовірних розходжень кривих Каплана-Мейєра ($p=0,37$) (Рис. 7.1.2, б).

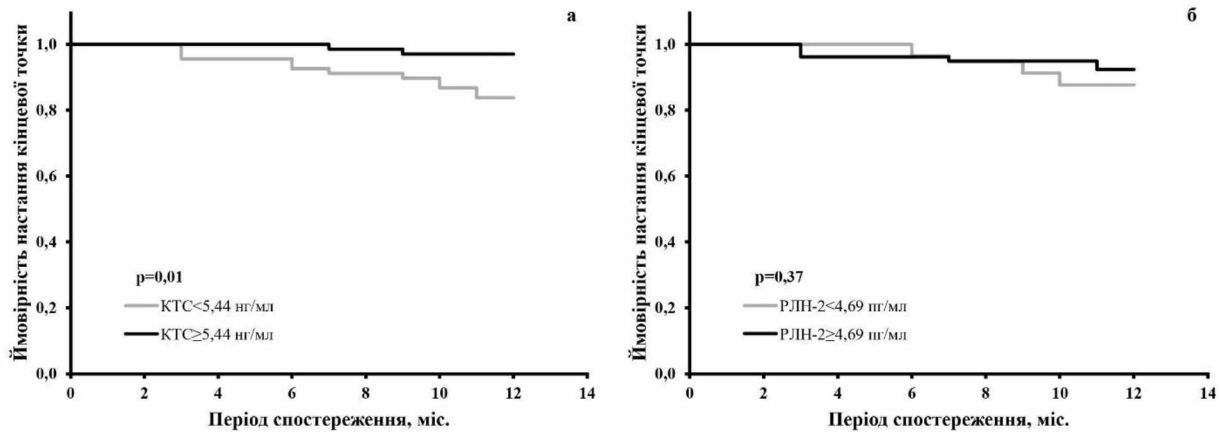


Рисунок 7.1.2. Криві Каплана-Мейєра при аналізі настання комбінованої кінцевої точки (ішемічний інсульт, гострий інфаркт міокарда, гостра серцева недостатність, смерть з серцево-судинних причин) протягом періоду спостереження 12 місяців залежно від концентрацій (а) катестатину та (б) релаксину-2 у плазмі крові.

З метою оцінки незалежних факторів ризику серйозних серцево-судинних ускладнень застосовано модель пропорційних ризиків Кокса (Табл. 7.1.2).

Таблиця 7.1.2

Фактори ризику серйозних несприятливих серцево-судинних подій за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса протягом 12-місячного періоду спостереження

Параметр	ВР	95% ДІ	р
Катестатин	0,486	0,285 – 0,830	0,01*
Релаксин-2	0,841	0,644 – 1,097	0,20
Чоловіча стать	0,774	0,253 – 2,365	0,65
Вік	1,087	1,021 – 1,158	0,01*
ІМТ	1,106	0,968 – 1,264	0,14
«офісний» САТ	1,049	0,990 – 1,112	0,11
«офісний» ДАТ	1,034	0,925 – 1,156	0,56
ЧСС	1,032	0,969 – 1,099	0,32
сСАТ	1,120	0,995 – 1,260	0,06
сДАТ	1,106	0,941 – 1,301	0,22
Тривалість ГХ	1,064	1,006 – 1,126	0,03*

Продовження таблиці 7.1.2

ЦД2т	3,578	1,102 – 11,619	0,03*
Паління/ анамнезі	0,567	0,175 – 1,841	0,35
Інсулін	1,049	1,006 – 1,094	0,02*
Глюкоза	1,082	0,900 – 1,302	0,40
Індекс НОМА-IR	1,157	1,023 – 1,309	0,02*
HbA1c	1,214	0,843 – 1,748	0,30
Сечова кислота	1,006	1,001 – 1,012	0,02*
ХС ЛПНЦ	0,842	0,504 – 1,405	0,51
ХС ЛПВЦ	0,662	0,147 – 2,986	0,59
ХС ЛПДНЦ	2,728	0,734 – 10,139	0,13
Тригліцериди	1,233	0,745 – 2,039	0,41
ФВ ЛШ	0,908	0,782 – 1,054	0,21
iММЛШ	1,028	1,001 – 1,055	0,04*
iОЛП	1,038	0,976 – 1,104	0,23
iКДО ЛШ	1,034	0,985 – 1,086	0,18

Примітка: * $p < 0,05$. Скорочення: ВР – відношення ризиків; ДІ – довірчий інтервал

КТС визначено як незалежний фактор ризику кінцевих точок (ВР 0,486 [0,285 – 0,830]; $p=0,01$), тоді як не виявлено зв'язку з рівнями РЛН-2 (ВР 0,841 [0,644 – 1,097]; $p=0,20$). Вік пацієнтів (ВР 1,087 [1,021 – 1,158]; $p=0,01$) також пов'язаний з виникненням несприятливих подій, тоді як стать (ВР 0,774 [0,253 – 2,365]; $p=0,65$), ІМТ (ВР 1,106 [0,968 – 1,264]; $p=0,14$) та паління (ВР 0,567 [0,175 – 1,841]; $p=0,35$) не впливали на частоту розвитку подій. Крім того, проведений аналіз продемонстрував достовірний вплив тривалості ГХ (ВР 1,064 [1,006 – 1,126]; $p=0,03$) та наявності ЦД2т (ВР 3,578 [1,102 – 11,619]; $p=0,03$) на виникнення серцево-судинних ускладнень. Слід зазначити, що не встановлено зв'язку з «офісним» САТ (ВР 1,049 [0,990 – 1,112]; $p=0,11$) і ДАТ (ВР 1,034 [0,925 – 1,156]; $p=0,56$), ЧСС (ВР 1,032 [0,969 – 1,099]; $p=0,32$), а також параметрами домашнього

моніторингу АТ, зокрема сСАТ (ВР 1,120 [0,995 – 1,260]; $p=0,06$) і сДАТ (ВР 1,106 [0,941 – 1,301]; $p=0,22$). Встановлено взаємозв'язки індексу НОМА-ІР (ВР 1,157 [1,023 – 1,309]; $p=0,02$), рівнів інсуліну (ВР 1,049 [1,006 – 1,094]; $p=0,02$) та сечової кислоти (ВР 1,006 [1,001 – 1,012]; $p=0,02$) з розвитком несприятливих серцево-судинних подій, в той час як інші лабораторні показники, включаючи параметри ліпідного профілю, не показали статистичної значущості ($p>0,05$). Серед ехокардіографічних параметрів лише іММЛШ асоційований з настанням кінцевої точки (ВР 1,028 [1,001 – 1,055]; $p=0,04$).

7.2. Фактори ризику порушення метаболізму глюкози у пацієнтів з гіпертонічною хворобою

Однофакторний бінарний логістичний регресійний аналіз встановив, що ІМТ (1,108 [1,002–1,224]; $p=0,045$), індекс НОМА-ІР (ВШ 2,020 [1,609–2,535]; $p<0,001$), рівні РЛН-2 (ВШ 0,196 [0,095 – 0,405]; $p<0,001$), КТС (ВШ 0,175 [0,099–0,312]; $p<0,001$) та інсуліну (ВШ 1,118 [1,065–1,174]; $p<0,001$) були значущими предикторами порушення метаболізму глюкози (Табл. 7.2.1).

Таблиця 7.2.1

Однофакторна бінарна логістична регресія для визначення факторів ризику порушення метаболізму глюкози

Параметр	β коефіцієнт	Стандартна помилка	Відношення шансів	95% ДІ	p
РЛН-2	-1,628	0,371	0,196	0,095–0,405	<0,001
КТС	-1,741	0,294	0,175	0,099–0,312	<0,001
Інсулін	0,112	0,025	1,118	1,065–1,174	<0,001
Індекс НОМА-ІР	0,703	0,116	2,020	1,609–2,535	<0,001
ІМТ	0,102	0,051	1,108	1,002–1,224	0,045

7.3. Взаємозв'язок між рівнями катестатину та релаксину-2 у плазмі крові у учасників дослідження

Враховуючи виявлені взаємозв'язки рівнів КТС та РЛН-2 з клініко-анамнестичними і лабораторно-інструментальними параметрами у пацієнтів з ГХ та ЦД2т досліджено взаємозв'язок між рівнями КТС і РЛН-2 у плазмі крові (Рис. 7.3.1). Виявлено достовірний позитивний зв'язок між рівнями КТС та РЛН-2 ($r=0,191$; $p=0,026$) (Рис. 7.3.1, а), який підтвердився також і в підгрупі пацієнтів з рівнями РЛН-2 $\geq 4,69$ пг/мл ($r=0,585$; $p<0,001$) (Рис. 7.3.1, б).

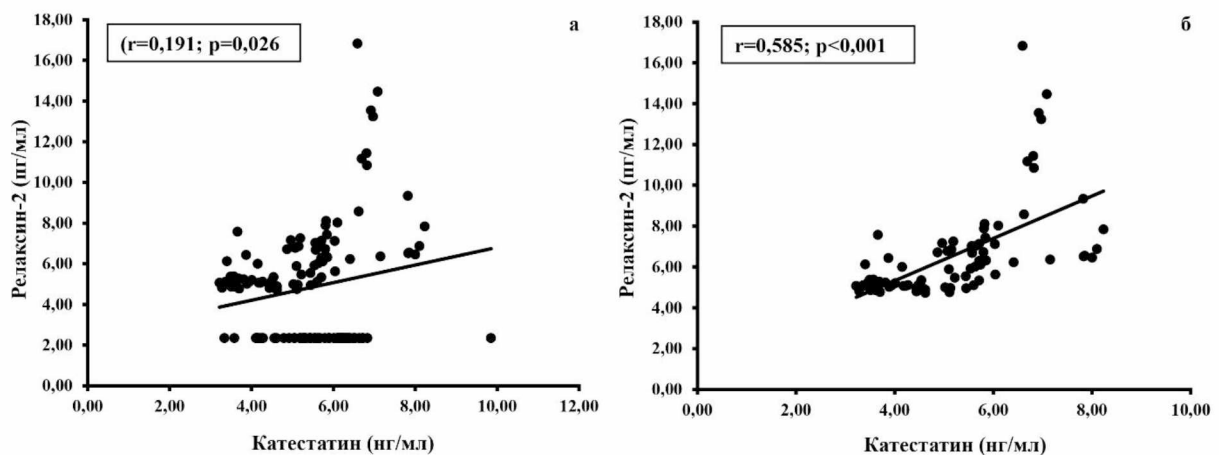


Рисунок 7.3.1. Кореляційний зв'язок між рівнями релаксину-2 та катестатину у плазмі крові

Висновки до розділу 7:

1. Переважна більшість серйозних серцево-судинних ускладнень ГХ виявлена у пацієнтів з супутнім ЦД2т, проте дана відмінність є статистично незначущою.
2. Більша частота розвитку кінцевих точок асоційована з нижчими концентраціями КТС, а саме $<5,44$ нг/мл, в той час як не виявлено достовірної залежності від рівнів РЛН-2.
3. Незалежними факторами ризику серйозних серцево-судинних ускладнень ГХ встановлено рівні КТС, як і вік пацієнта, тривалість ГХ, наявність супутнього ЦД2т, рівні інсуліну та сечової кислоти, індекс IP НОМА-IR та iММЛШ.
4. Рівні КТС, РЛН-2 та інсуліну, індекс НОМА-IR та ІМТ можуть розглядатися як значущі предиктори порушення метаболізму глюкози у пацієнтів з ГХ.

5. Виявлено прямий взаємозв'язок рівнів КТС та РЛН-2 як в загальній популяції дослідження, так і в підгрупі пацієнтів з рівнями РЛН-2 $\geq 4,69$ пг/мл.

Результати розділу 7 висвітлено у наступних наукових публікаціях:

1. Панкова О.А., Корж О.М. Значення катестатину та релаксину-2 у діагностиці ремоделювання міокарда в пацієнтів із гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. *Український терапевтичний журнал*. 2023. № 4. С. 24–32. <http://doi.org/10.30978/UTJ2023-4-24>
2. Панкова О.А., Корж О.М. Роль катестатину і релаксину-2 у діагностиці гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу: результати спостереження упродовж 12 місяців. *Health and Education*. 2023. № 4. С. 49–57. <https://doi.org/10.32782/health-2023.4.8>
3. Pankova O., Korzh O. Prognostic significance of catestatin in patients with primary hypertension and type 2 diabetes mellitus. *ScienceRise: Medical Science*. 2023. № 5 (56). С. 11–15. <http://doi.org/10.15587/2519-4798.2023.291591>
4. Pankova O., Korzh O. Significance of plasma relaxin-2 levels in patients with primary hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2024. <https://doi.org/10.1007/s10354-024-01035-x>
5. Панкова О. Асоціації рівнів катестатину з розвитком серцево-судинних ускладнень гіпертонічної хвороби. *Фестиваль молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття»*: збірник тез Міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття», м. Харків, 15-17 січня 2024 р. Харків, 2024. С. 30–31.

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

ГХ є серйозною проблемою охорони здоров'я, оскільки близько 35-45% дорослого населення страждають на підвищений АТ, причому лише близько 14% досягають цільових рівнів АТ [1, 3]. ЦД2т є одним із найпоширеніших супутніх захворювань ГХ [9]. ГХ та ЦД2т є провідними факторами ризику серцево-судинних ускладнень, розвитку інвалідизації пацієнтів та підвищення рівня смертності [5, 14].

Коморбідність ГХ та ЦД2т супроводжується підвищеним ризиком мікросудинних і макросудинних ускладнень та характеризується спільними патогенетичними шляхами даних захворювань, серед яких слід виокремити підвищення активності СНС та РААС, ІР, затримку надлишкового натрію в організмі, ендотеліальну дисфункцію, запалення, порушення імунної регуляції, окислювальний стрес [21].

КТС є катіонним пептидом з амфіфільними властивостями, який є дериватом ХГА та володіє плейотропними ефектами, що забезпечується його широкою експресією в тканинах організму [22, 77]. КТС пригнічує секрецію та вивільнення катехоламінів за рахунок неконкурентного інгібування nAHP, що обумовлює його антиадренергічну дію [82]. Крім того, антигіпертензивна активність КТС здійснюється за рахунок його центральної дії, зокрема завдяки взаємодії КТС з ГАМК-рецепторами в центральній нервовій системі, а також обумовлена його вазодилатуючим ефектом, який реалізується за рахунок підвищення біодоступності NO та рівня ендогенного циркулюючого гістаміну. Крім того, КТС здійснює кардіопротекторні та метаболічні ефекти, зокрема регулює ліпідний та вуглеводний обмін і сприяє підвищенню чутливості до інсуліну, а також виявляє протизапальну та імуномодулюючу дію [23].

РЛН-2 є інсуліноподібним пептидом та представником сімейства релаксинів і взаємодіє переважно з рецепторами RXFP-1, які мають широку експресію в тканинах організму, у тому числі і серцево-судинної системи [24, 25]. РЛН-2 володіє кардіопротекторними властивостями за рахунок вазодилатуючої,

антифібротичної, протизапальної, ангіогенної, антиоксидантної та антиапоптичної дії [27, 252]. Судинорозширювальна дія РЛН-2 обумовлена його здатністю сприяти підвищенню біодоступності NO та зменшенню окислювального стресу, таким чином протидіючи активності АТ II [256, 259], а також за рахунок протизапальної дії [263], полегшення ендотеліальної дисфункції шляхом пригнічення секреції ET-1 [25], антифібротичного ефекту, завдяки чому РЛН-2 протидіє ремоделюванню судин [265]. РЛН-2 виявляє також метаболічні ефекти, зокрема бере участь у регуляції ліпідного обміну [292, 293] та метаболізму глюкози, оскільки РЛН-2 залучений до сигнальних шляхів інсуліну [257, 283].

Мета дисертаційного дослідження полягала у оптимізації діагностики ГХ, поєднаної з ЦД2т, шляхом вивчення у даній категорії пацієнтів показників КТС та РЛН-2 та встановлення закономірностей відповідності їх рівнів тяжкості перебігу даних захворювань, а також прогностичного потенціалу даних маркерів.

Для досягнення поставленої мети та завдань здійснено обстеження 106 пацієнтів з ГХ II стадії 2-3 ступеня та 30 практично здорових добровольців. Залежно від наявності супутнього ЦД2т, пацієнти з ГХ були розподілені на 2 групи: до I групи залучено 55 пацієнтів з ГХ та ЦД2т, до II групи – 51 пацієнта з ГХ без ЦД2т. Всім учасникам дослідження проведено комплексне клінічне обстеження, лабораторні та інструментальні дослідження, анкетування за допомогою опитувальника оцінки ЯЖ SF-36 та опитувальника пацієнта з ГХ. Також проведено домашній моніторинг АТ шляхом самомоніторингу АТ кожним учасником упродовж першого місяця дослідження та спостереження щодо розвитку кінцевих точок дослідження (ішемічний інсульт, ГІМ, ГСН, смерть з серцево-судинних причин) упродовж 12 місяців шляхом телефонного контакту з пацієнтами або їх родичами кожні 3 місяці.

Дане дослідження виявило більш високі показники рівнів «офісного» САТ та параметрів САТ за результатами проведеного домашнього моніторингу АТ у пацієнтів з ГХ у поєднанні з ЦД2т порівняно з пацієнтами з ГХ без ЦД2т ($p < 0,001$), що може бути обумовлено ще більшим впливом дисглікемії на патофізіологічні механізми ГХ, зокрема за рахунок стимуляції запалення, розвитку окисного стресу,

стресу ендоплазматичного ретикулуму, фіброзу, ендотеліальної дисфункції та підвищення активності РААС [342].

Крім того, у результаті проведеного дослідження у пацієнтів з ГХ у поєднанні з ЦД2т порівняно з пацієнтами з ГХ без ЦД2т встановлено вищі показники таких параметрів ехокардіографічного дослідження, як МШП ($p=0,001$), ЗСЛШ ($p=0,001$), ВТСЛШ ($p=0,001$), іУО ($p=0,003$) та розмірів ПП ($p=0,003$), хоча й не виявлено достовірної відмінності ЕКГ-ознак ГМЛШ, таких як вольтажний критерій Корнелла, добуток Корнелла та індекс Соколова-Лайона ($p \geq 0,05$). Слід відзначити двобічний зв'язок між ЦД2т та ГМЛШ за рахунок кардіоендокринних механізмів [343], оскільки, з одного боку, гіперінсулінемія здійснює стимулюючий вплив на ріст кардіоміоцитів за рахунок прямого трофічного впливу з залученням рецепторів інсуліноподібного фактору росту-1 [344], а з іншого боку, гормони, що секретуються кардіоміоцитами, фібробластами та ендотеліальними клітинами ендокарду, зокрема фактори росту фібробластів 21, 16 і 19, фактор диференціювання росту 15, міостатин і натрійуретичний пептид С-типу, можуть впливати на вуглеводний обмін [343, 344].

Дисертаційне дослідження виявило зниження ЯЖ у пацієнтів з ГХ ($p < 0,05$), що підтверджується результатами й інших досліджень [345, 346, 347, 348]. Погіршення ЯЖ також пов'язане з впливом захворювання на соціальну сферу життя пацієнтів з ГХ, причому встановлено взаємозв'язки з модифікованими факторами ризику, які асоційовані зі способом життя пацієнтів [349]. Слід відзначити й негативний вплив тривалості ГХ на ЯЖ пацієнтів [350]. З іншого боку, гірша ЯЖ може бути незалежним предиктором розвитку ГХ, як продемонструвало проспективне дослідження у жінок з нормальним АТ [351]. Наявність ускладнень ГХ асоційовано зі зниженням ЯЖ, зокрема ГМЛШ супроводжується гіршими показниками шкали інтенсивності болю, в той час як ХХН – гіршим показником загального здоров'я [352]. До дисертаційного дослідження були залучені пацієнти з ГХ II стадії, що мали ГМЛШ, і у них відзначалися гірші показники й інших параметрів фізичного та психічного компонентів здоров'я. Крім того, виявлені

кореляційні зв'язки сСАТ з параметрами ЯЖ свідчать про вплив перебігу захворювання на ЯЖ пацієнтів.

Наявність коморбідної патології, в першу чергу ІХС, порушень ритму та СН, обумовлює ще більше зниження ЯЖ, проте навіть наявність факторів ризику ССЗ, зокрема порушення ліпідного обміну, ожиріння та недостатня фізична активність, сприяє зниженню ЯЖ [350]. Проведене дисертаційне дослідження продемонструвало достовірне зниження ЯЖ у пацієнтів з ГХ та супутнім ЦД2т як за рахунок фізичного, так і психічного компонентів здоров'я ($p < 0,05$). Інші дослідження також виявили, що ГХ у поєднанні з ЦД2т призводить до зниження ЯЖ, як і знижена фізична активність та ожиріння, причому коморбідна патологія ГХ, ЦД2т та ожиріння супроводжується найбільшим зниженням ЯЖ [353, 354, 355], в той час як наявність у пацієнтів лише ожиріння супроводжується вищою ЯЖ порівняно з супутніми ГХ та ЦД2т [356]. Вік, тривалість ЦД2т, тип цукрознижувальної терапії, наявність ускладнень ЦД2т та коморбідної патології і ІМТ здійснюють вплив на ЯЖ пацієнтів з ЦД2т, зокрема на показники опитувальника SF-36 [355].

57 учасників дослідження мали рівні РЛН-2 у плазмі крові нижче межі виявлення аналізу. Порівняльний аналіз клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних характеристик виявив, що пацієнти з рівнями РЛН-2 $\geq 4,69$ пг/мл мали вищі показники «офісного» САТ ($p = 0,001$) та параметрів домашнього самомоніторингу АТ, переважно показників САТ ($p < 0,05$), як і антропометричних параметрів, зокрема ваги ($p = 0,048$), ІМТ ($p = 0,044$), окружності талії ($p < 0,001$) і стегон ($p = 0,002$) та ОТ/ОС ($p = 0,034$). Пацієнти з рівнями РЛН-2 $\geq 4,69$ пг/мл мали вищу схильність до метаболічних порушень, зокрема у них виявлено достовірно вищі показники параметрів вуглеводного обміну, у тому числі глюкози ($p < 0,001$), інсуліну ($p < 0,001$), HbA1c ($p < 0,001$) і індексу НОМА-IR ($p < 0,001$), та параметрів ліпідного профілю, таких як загальний ХС ($p = 0,026$), ХС ЛПНЩ ($p = 0,044$), ТГ ($p < 0,001$) і КА ($p < 0,001$). Рівні РЛН-2 $\geq 4,69$ пг/мл також супроводжувались гіршими показниками ЕхоКГ параметрів, що свідчить про більш виражену ГМЛШ, що може бути пов'язане зі стимуляцією експресії РЛН-2 кардіоміоцитами ЛШ за рахунок

підвищення тиску наповнення ЛШ [25]. З іншого боку, деякі дослідження не продемонстрували відмінностей показників ЕхоКГ залежно від рівня РЛН-2 у пацієнтів з серцево-судинною патологією, зокрема, ГСН [340, 357] та ФП [318]. Крім того, показники ЕКГ не відрізнялись у пацієнтів даного дослідження залежно від рівня РЛН-2, у тому числі і ЕКГ-ознаки ГМЛШ, що також було продемонстровано в іншому дослідженні у пацієнтів з ГСН [358]. Вищезазначені спостереження дозволяють розглядати виявлення РЛН-2 у периферичному кровообізі як додатковий фактор ризику ГХ та ЦД2т.

В результаті проведеного дослідження встановлено нижчі рівні КТС та РЛН-2 у плазмі крові у пацієнтів з ГХ порівняно з практично здоровими добровольцями.

У пацієнтів з ГХ рівень КТС у плазмі крові становив $5,02 \pm 1,09$ нг/мл, який був достовірно нижчим за рівень КТС, що визначений у практично здорових добровольців та становив $6,64 \pm 0,72$ нг/мл ($p < 0,001$). Отримані результати підтверджуються даними й іншого дослідження, яке продемонструвало нижчі рівні КТС у пацієнтів з ГХ порівняно з контрольною групою [359]. O'Connor та ін. виявили, що рівні КТС знижені у осіб з нормальним АТ, які мають спадкову схильність до ГХ, порівняно з особами без генетичної схильності до ГХ, причому спостерігається зниження концентрацій КТС до рівнів, що встановлені у пацієнтів з ГХ I стадії. Початкові стадії ГХ характеризуються підвищеною секрецією катехоламінів за рахунок гіперактивації СНС, що призводить до часткового виснаження первинних ендогенних резервів КТС. Наявність спадковості до ГХ у осіб з нормальним рівнем АТ супроводжується зниженням концентрацій КТС і порушенням вазодилатації та інгібування катехоламінів, що призводить до зменшення протекторних властивостей організму щодо протидії розвитку ГХ [103].

Подальше прогресування ГХ обумовлює підвищення рівнів КТС [107, 108], що пов'язано з компенсаторною стимуляцією його секреції за рахунок антиадренергічних властивостей з метою пригнічення надмірного вивільнення катехоламінів [104], що обумовлено адаптаційними механізмами серцево-судинного гомеостазу, зокрема протидією гіперактивації СНС, проте темпи

підвищення рівнів катехоламінів перевищують темпи підвищення рівнів КТС [106].

Зниження рівнів КТС на більш пізніх стадіях ГХ, що було встановлено у даному дисертаційному дослідженні, може бути пов'язане з подальшим виснаженням ендогенних запасів КТС, а також із пригніченням експресії КТС під час прогресування ГХ [200] і нездатністю компенсувати гіперкатехоламінемію. Крім того, декомпенсація антигіпертензивних механізмів також зумовлена здатністю КТС парадоксальним чином підвищувати АТ в умовах гіперкатехоламінемії, протидіючи десенсибілізації nAXP, що призводить до стійкого підвищення рівнів катехоламінів [88, 104]. Прогресування ГХ може призводити до зниження рівнів КТС, ймовірно, у зв'язку з розвитком ускладнень, зокрема ГМЛШ [106], гіпертензивної нефропатії [110] та серцево-судинних подій, зокрема ІХС [74, 115], особливо нестабільної стенокардії (НС) [114] та інфаркту міокарда [111 – 114], хоча й відзначається підвищення рівнів КТС в гострій фазі інфаркту міокарда [111 – 113, 210, 211], що спричинено гіперактивацією СНС і компенсаторною гіперкатестатинемією задля зменшення шкідливого впливу катехоламінів [111, 112].

В той же час, інше дослідження виявило підвищення рівнів КТС у пацієнтів з ГХ [106], незважаючи на подібну тривалість ГХ у дисертаційному дослідженні. Відмінності результатів обумовлені різним дизайном досліджень, зокрема у дисертаційному дослідженні всі пацієнти мали ГМЛШ, що супроводжується зниженням рівнів КТС у пацієнтів з ГХ, як це було продемонстровано даними цього ж дослідження [106], а з іншого боку, одним з завдань дисертаційного дослідження було визначення рівнів КТС у пацієнтів з ГХ та ЦД2т, в той час як у вищезазначеному дослідженні лише підгрупа учасників мала ГМЛШ, а ЦД2т був критерієм виключення, таким чином, порушення вуглеводного обміну супроводжується змінами метаболізму КТС. Оскільки гіпокатестатинемія асоціюється з розвитком ускладнень ГХ, зокрема ГМЛШ [106, 107], та є фактором ризику ССЗ [171], зниження рівня КТС у пацієнтів з ГХ та ЦД2т підтверджує підвищений серцево-судинний ризик і може бути індикатором тяжкості ГХ.

Слід відзначити, що концентрації КТС підвищуються у пацієнтів з ГХ, які не отримують лікування, порівняно зі здоровими особами [107] і тими, хто отримує антигіпертензивну терапію [108]. Таким чином, можна припустити, що надмірне підвищення рівня КТС може бути результатом гіперкатехоламіємії внаслідок прогресування та недостатнього контролю ГХ у пацієнтів, які не отримують лікування. Дана гіпотеза підтверджена результатами клінічного дослідження HYPHER-H21-4, в якому встановлено зниження рівнів КТС відповідно до темпів зниження рівнів АТ внаслідок експериментального лікування канабідіолом у пацієнтів з ГХ [360]. Ці спостереження зумовлюють необхідність впровадження заходів, спрямованих на підвищення прихильності пацієнтів до антигіпертензивної терапії та покращення контролю захворювання [361]. Інше дослідження не виявило відмінностей між групами пацієнтів, які отримували та не отримували лікування, однак ці групи не були співставними, оскільки лише 25% учасників дослідження не приймали антигіпертензивну терапію, а з іншого боку, пацієнти отримували лише БКК та/або діуретики [106], тоді як терапія іАПФ або їх комбінацією з БКК та/або тіазидними діуретиками супроводжувалася зниженням рівнів КТС [108]. У дисертаційному дослідженні всі пацієнти отримували стабільну антигіпертензивну терапію, зокрема іАПФ або БРА, БКК, діуретики та/або β -блокатори. Таким чином, КТС бере участь у регуляції активності РААС, оскільки КТС активує вазопротекторну частину РААС і пригнічує індуковану ФНП- α експресію запальних цитокінів і молекул адгезії за рахунок стимуляції експресії рецепторів ACE2 і ангіотензину II 2 типу (AT2-R) [115].

Щодо обміну РЛН-2 у вибірці дослідження, слід відзначити, що не виявлено відмінностей між рівнями РЛН-2 у чоловіків та жінок ($p > 0,05$).

Дані результати підтверджуються численними дослідженнями, які також не встановили відмінностей концентрацій РЛН-2 у периферичному кровообізі у чоловіків і жінок молодого [238] та старшого віку [243, 249, 341, 362], у тому числі й у пацієнтів з ГХ [276] та ЦД2т [289]. В той же час, рівні циркулюючого РЛН-2 знижені у чоловіків порівняно з жінками у пацієнтів із захворюваннями, пов'язаними з фібротичними змінами в тканинах, такими як системний склероз

[250] і ФП [318], що свідчить про залежність механізму його антифібротичного ефекту від статі [363].

ГХ супроводжується змінами метаболізму РЛН-2. У дисертаційному дослідженні встановлено нижчі рівні РЛН-2 у пацієнтів з ГХ, ніж у здорових добровольців (5,43 [5,02; 6,66] пг/мл порівняно з 11,44 [10,85; 13,55] пг/мл; $p < 0,001$). Результати інших досліджень також підтверджують результати даних спостережень. У осіб з нормальним рівнем АТ, які мають спадкову схильність до розвитку ГХ, виявлено нижчий рівень РЛН-2 порівняно з тими, хто не має генетичної схильності до ГХ [275]. При розвитку ГХ у пацієнтів відзначаються нижчі рівні РЛН-2 у периферичному кровотоці, ніж у осіб з нормальним рівнем АТ [276]. Концентрації РЛН-2 знижені у пацієнтів із маскованою гіпертензією порівняно з особами з нормальним АТ [277] і пацієнтами з гіпертензією «білого халату» [278]. Зниження рівнів РЛН-2 може бути пов'язане з виснаженням його ендогенних резервів, що обумовлено участю циркулюючого РЛН-2 у зниженні АТ [276] за рахунок інгібування активності АТ II та ET-1 [25, 27].

Інше дослідження встановило відносно вищі рівні РЛН-2 у осіб з нормальним АТ порівняно з пацієнтами з ГХ, але різниця між цими групами була статистично незначущою, що може бути пов'язано з дизайном дослідження, оскільки до дослідження було залучено лише пацієнтів чоловічої статі без ССЗ або інших супутніх захворювань в анамнезі, які не отримували гіпотензивну терапію, таким чином метаболізм РЛН-2 може значно не змінюватися на ранніх стадіях ГХ до розвитку ускладнень у зв'язку з компенсованим перебігом захворювання [364].

Наявність супутнього ЦД2т супроводжується ще нижчими рівнями КТС та РЛН-2 порівняно з пацієнтами з ГХ без ЦД2т, що може свідчити про вплив порушень вуглеводного обміну на метаболізм КТС та РЛН-2. У пацієнтів з ГХ та ЦД2т виявлено нижчі рівні КТС порівняно з пацієнтами з ГХ без ЦД2т ($4,47 \pm 1,16$ нг/мл порівняно з $5,61 \pm 0,61$ нг/мл; $p < 0,001$). Подібні результати спостерігалися у пацієнтів з метаболічним синдромом, зокрема у пацієнтів дитячого віку з ожирінням [154] та пацієнтів дорослого віку з адренокортикальною аденомою [171].

Рівні циркулюючого РЛН-2 підвищені у пацієнтів із переддіабетом і вперше діагностованим ЦД2т, тоді як у пацієнтів із раніше діагностованим ЦД2т рівні РЛН-2 знижені [291]. Результати дисертаційного дослідження підтверджують ці спостереження, оскільки встановлено нижчі рівні РЛН-2 у пацієнтів з ГХ та раніше діагностованим ЦД2т порівняно з пацієнтами з ГХ без супутнього ЦД2т (5,11 [4,97; 5,38] пг/мл порівняно з 6,71 [6,00; 7,14] пг/мл; $p < 0,001$). Отже, дані результати свідчать про те, що початкові стадії ЦД2т супроводжуються підвищенням рівнів циркулюючого РЛН-2 за рахунок компенсаторних механізмів, тоді як пізніші стадії розвитку ЦД2т супроводжуються зниженням концентрації РЛН-2, що може бути пов'язано з частковим виснаженням ендогенних запасів РЛН-2. У той же час, інше дослідження виявило зниження рівня РЛН-2 у пацієнтів із вперше діагностованим ЦД2т [365]. Ці суперечливі результати можна пояснити різним дизайном дослідження, оскільки у дане дослідження було залучено пацієнтів без ССЗ, тоді як Гао та ін. визначали концентрації РЛН-2 у хворих на НС [291]. Хоча не встановлено зв'язків між рівнями РЛН-2 у периферичному кровообізі та тяжкістю уражень коронарних судин і ехокардіографічними параметрами у пацієнтів з НС, а також відмінностей рівнів РЛН-2 у пацієнтів з НС з нормальною концентрацією глюкози порівняно зі здоровими особами контрольної групи [291], порушення циркуляції може стимулювати секрецію РЛН-2 кардіоміоцитами [25], що призводить до компенсаторного підвищення концентрації РЛН-2, вірогідно, завдяки його вазодилатуючій дії. Крім того, підвищені рівні РЛН-2 можуть бути пов'язані з атеросклеротичними змінами в судинах, оскільки концентрація РЛН-2 підвищується на ранніх стадіях атеросклерозу, тим самим компенсуючи порушення кровообігу через його протизапальні та антиоксидантні властивості [258, 266]. ЦД2т без ССЗ супроводжується зниженням рівнів РЛН-2, можливо, за рахунок утилізації ендогенних резервів РЛН-2 без посилення експресії РЛН-2 у серцевій тканині. Таким чином можна припустити, що РЛН-2 може брати участь у регуляції метаболізму глюкози за рахунок кардіоендокринних механізмів. Крім того, Гао та ін. висунули гіпотезу, що зниження рівнів РЛН-2 може бути наслідком інгібування цукрознижувальними препаратами [291], проте у дисертаційному

досліджені не виявлено жодного зв'язку з цукрознижувальною терапією, що також було підтверджено результатами іншого дослідження [289].

Крім того, рівні циркулюючого РЛН-2 підвищені у вагітних із раннім гестаційним цукровим діабетом [288] і ЦД1т [287, 366], що відображає не лише участь РЛН-2 у адаптації серцево-судинної системи під час вагітності, але й регуляції обміну речовин.

З огляду на виявлені зміни метаболізму КТС і РЛН-2 у пацієнтів з ГХ та ЦД2т і встановлені зв'язки з клінічними й інструментальними характеристиками даних захворювань, досліджено асоціації рівнів КТС та РЛН-2 в плазмі крові і встановлено їх позитивний кореляційний зв'язок ($r=0,191$; $p=0,026$), який підтвердився і в підгрупі пацієнтів з рівнями РЛН-2 $\geq 4,69$ нг/мл ($r=0,585$; $p<0,001$).

У дисертаційному дослідженні оцінено асоціації рівнів КТС та РЛН-2 і показників АТ, як «офісного» АТ, так і параметрів домашнього самомоніторингу АТ, які є індикаторами перебігу ГХ. Кореляційний аналіз виявив негативні взаємозв'язки рівнів КТС ($r=-0,475$; $p<0,001$) та РЛН-2 ($r=-0,533$; $p<0,001$) з «офісним» САТ, в той час як асоціації з ДАТ були статистично незначущими ($p>0,05$). Крім того, концентрації КТС негативно пов'язані з тривалістю ГХ ($r=-0,260$; $p=0,007$). У результаті проведеного дослідження також встановлено негативні асоціації рівнів КТС з параметрами домашнього моніторингу АТ, як САТ, так і ДАТ ($p<0,05$), проте взаємозв'язки рівнів РЛН-2 з даними параметрами виявлені лише у підгрупі пацієнтів з рівнями РЛН-2 $\geq 4,69$ нг/мл. Рівні КТС мали тенденцію до зниження залежно від сСАТ, зокрема у пацієнтів з НСАТ виявлено рівні КТС $6,64\pm 0,72$ нг/мл, з ПНСАТ – $5,61\pm 1,00$ нг/мл, з АГ – $4,55\pm 0,93$ нг/мл, що дозволяє розглядати КТС як індикатор АГ ($p<0,001$), враховуючи потенціал параметрів домашнього моніторингу АТ у прогнозуванні серцево-судинних ускладнень [367].

На користь отриманих результатів свідчать й інші спостереження, які встановили, що рівні РЛН-2 негативно пов'язані з САТ [276, 278] і ДАТ, а також із систолічним і діастолічним тиском у центральній аорті у пацієнтів з ГХ [276]. Інші дослідження продемонстрували асоціації рівнів КТС з параметрами амбулаторного

моніторингу АТ, зокрема з сСАТ [108, 359] та нічним зниженням САТ [359]. Концентрації КТС нижчі у пацієнтів з ГХ із недостатнім нічним зниженням АТ, порівняно з пацієнтами з фізіологічним зниженням АТ, що відображує нейрогуморальну регуляцію добової варіабельності АТ [359].

В результаті проведеного дослідження встановлено негативні зв'язки рівнів КТС та РЛН-2 з показниками метаболізму глюкози, зокрема з рівнями інсуліну ($r=-0,382$; $p<0,001$ та $r=-0,228$; $p=0,043$, відповідно), глюкози ($r=-0,450$; $p<0,001$ та $r=-0,543$; $p<0,001$, відповідно), HbA1c ($r=-0,535$; $p<0,001$ та $r=-0,673$, $p<0,001$, відповідно) та індексом НОМА-IR ($r=-0,481$; $p<0,001$ та $r=-0,392$; $p<0,001$, відповідно), що може свідчити про залучення КТС та РЛН-2 до регуляції метаболізму глюкози, особливо у пацієнтів з ГХ. Крім того, множинна лінійна регресія підтвердила значимий зв'язок між КТС і HbA1c ($\beta=-0,43$; $p=0,019$), що також продемонстровано й в інших дослідженнях [155, 201]. Рівні РЛН-2 (0,196 [0,095 – 0,405]; $p<0,001$) та КТС у плазмі крові (0,175 [0,099–0,312]; $p<0,001$) можуть розглядатись як значущі предиктори порушення метаболізму глюкози, як і рівні інсуліну, індекс НОМА-IR та ІМТ.

Отримані результати підкріплюються даними й інших досліджень, які також виявили негативні кореляційні зв'язки рівнів КТС та HbA1c [155] й індексу НОМА-IR [154].

Концентрації РЛН-2 негативно корелюють із функцією β -клітин і позитивно пов'язані з чутливістю до інсуліну, що свідчить про те, що РЛН-2 може бути пов'язаним з ІР за рахунок модуляції функції β -клітин острівців підшлункової залози і периферичної чутливості до інсуліну [368]. Навпаки, інше дослідження продемонструвало позитивні кореляції з функцією β -клітин, що може бути зумовлено компенсаторною відповіддю на дисрегуляцію метаболізму глюкози [291]. Слід зазначити, що у дане дослідження залучено як пацієнтів із вперше діагностованим ЦД2т, так і з раніше діагностованим ЦД2т [291], тоді як Szepietowska та ін. залучали до дослідження лише пацієнтів жіночої статі з уперше виявленим ЦД2т [368], тому встановлений зв'язок може свідчити про компенсаторну активність β -клітин, оскільки тривалий ЦД2т супроводжується

нижчими рівнями РЛН-2, що може відображати поступове зниження функції β -клітин [291].

Так, кілька досліджень виявили позитивний зв'язок між підвищеними рівнями РЛН-2 і стимуляцією функції β -клітин острівців Лангерганса при порушенні метаболізму глюкози на ранніх стадіях цукрового діабету [288, 291], тоді як більш низькі рівні РЛН-2 асоціюються з погіршенням стану функціонування β -клітин [291].

КТС та РЛН-2 також пов'язані з параметрами ліпідного обміну, що було встановлено у проведеному дослідженні, що дозволяє зробити припущення щодо метаболічних ефектів даних маркерів. КТС мав достовірні прямі кореляційні зв'язки з ХС ЛПВЩ ($r=0,480$; $p<0,001$) і зворотні – з ХС ЛПДНЩ ($r=-0,238$; $p=0,005$), ТГ ($r=-0,400$; $p<0,001$) та КА ($r=-0,477$; $p<0,001$). Дані спостереження підтвердились і результатами інших досліджень у пацієнтів з ГХ [107, 201], зокрема виявлено відповідні асоціації рівнів КТС та ХС ЛПВЩ [107, 201], ТГ [107] і КА [201]. У той же час, за допомогою моделі множинної лінійної регресії встановлено, що лише ХС ЛПВЩ ($\beta=0,27$; $p=0,001$) серед інших показників ліпідного обміну є незалежним предиктором рівнів КТС. Водночас Durakoğlu та ін. розглядали КТС як незалежний предиктор рівнів ХС ЛПВЩ [107]. Крім того, виявлено зворотні зв'язки рівнів РЛН-2 з ТГ ($r=-0,417$, $p<0,001$) та КА ($r=-0,423$, $p<0,001$) і прямі асоціації з ХС ЛПВЩ ($r=0,407$, $p<0,001$). Гіпертригліцеридемія та зниження рівнів ХС ЛПВЩ є характерними ліпідними порушеннями при ЦД2т та критеріями метаболічного синдрому [369], таким чином встановлені взаємозв'язки дозволяють розглядати залучення КТС та РЛН-2 до регуляції ліпідного обміну при ЦД2т.

Зважаючи на те, що ожиріння є фактором ризику серцево-судинних захворювань і патогенетичним компонентом ЦД2 та ГХ за рахунок індукції прозапальних станів, у дисертаційному дослідженні ретельно проаналізовано зв'язок концентрацій КТС та РЛН-2 з антропометричними параметрами.

Проведене дослідження виявило негативні кореляційні зв'язки рівнів КТС та ваги ($r=-0,344$; $p<0,001$), ІМТ ($r=-0,420$; $p<0,001$), окружностей шиї ($r=-0,358$; $p<0,001$), талії ($r=-0,487$; $p<0,001$), стегон ($r=-0,312$; $p<0,001$), зап'ястка ($r=-0,264$;

$p=0,002$) та ОТ/ОС ($r=-0,395$; $p<0,001$). Дані антропометричні характеристики можуть прогнозувати вісцеральне ожиріння [369 – 373]. Зворотній зв'язок рівнів КТС та ІМТ також був підтверджений результатами інших досліджень, зокрема у пацієнтів з початковою стадією ГХ [103] та ІХС [114], як і негативна асоціація з ОТ/ОС [155]. Крім того, множинний лінійний регресійний аналіз підтвердив достовірний зв'язок між КТС та ІМТ ($\beta=-0,22$; $p=0,007$), що виявлено також і в іншому дослідженні [114].

Рівні КТС знижені при надлишковій вазі та ожирінні ($p<0,05$), однак подальше прогресування ожиріння не супроводжується значним зниженням рівня КТС, зокрема, не виявлено істотної різниці між групами пацієнтів з ожирінням I та II ступеню ($4,81\pm 1,13$ нг/мл порівняно з $4,74\pm 1,13$ нг/мл; $p\geq 0,05$), що може бути пов'язано з особливостями патогенезу ожиріння та патогенетичною роллю КТС при ожирінні, а також особливостями метаболізму КТС у пацієнтів з цією патологією. У той же час, вищезазначені результати також можуть бути пов'язані з дизайном дослідження, оскільки лише частина пацієнтів мала надмірну вагу або ожиріння.

Рівні РЛН-2 зворотньо пов'язані з ІМТ ($r=-0,249$, $p=0,027$), окружностями шиї ($r=-0,227$, $p=0,045$), талії ($r=-0,330$, $p=0,003$) та ОТ/ОС ($r=-0,284$, $p=0,011$). Концентрації РЛН-2 негативно корелювали з ІМТ і у вагітних [374, 375], проте не виявлено достовірного зв'язку між концентрацією РЛН-2 та ІМТ у здорових осіб [248] і пацієнтів з дисглікемією [288, 291]. Можна припустити, що ця різниця зумовлена наявністю ожиріння, оскільки частка пацієнтів у дисертаційному дослідженні страждала на ожиріння, і негативні кореляції між рівнями РЛН-2 та ІМТ також спостерігалися у вагітних жінок з надмірною вагою до вагітності [374], що може свідчити про зв'язок між РЛН-2 та енергетичним гомеостазом. Враховуючи встановлені асоціації між ІМТ та дебютом ЦД2т [376], результати дисертаційного дослідження також дозволяють розглядати ІМТ ($1,108$ [1,002–1,224]; $p=0,045$) незалежним предиктором порушення метаболізму глюкози.

У проведеному дослідженні встановлено достовірні зворотні зв'язки рівнів КТС ($r=-0,412$; $p<0,001$) та РЛН-2 ($r=-0,263$, $p=0,019$) з концентраціями сечової

кислоти. Інше дослідження також продемонструвало негативний кореляційний зв'язок рівнів КТС та сечової кислоти у пацієнтів з інциденталомами надниркових залоз [171]. Отримані результати можуть свідчити про участь КТС та РЛН-2 у кардіопротекторних механізмах, у тому числі за рахунок їх залучення до таких патофізіологічних механізмів гіперурикемії, як мітохондріальний окислювальний стрес, гіперактивність РААС та посилений ліпогенез, оскільки гіперурикемія визначена як індикатор СН, ГХ та ССЗ з огляду на прозапальну та проокислювальну активність сечової кислоти [377, 378].

Результати досліджень свідчать про залучення КТС [379] та РЛН-2 [318] до регуляції серцевого ритму у пацієнтів, зокрема за рахунок антифібротичних, антиоксидантних та протизапальних властивостей, що обумовлює зміни їх концентрацій у пацієнтів з ФП. Не зважаючи на це, на сьогодні не повідомлено про взаємозв'язки рівнів КТС та РЛН-2 з тривалістю інтервалів серцевого циклу, і у дисертаційній роботі вперше досліджено дане питання. Лише одне фундаментальне дослідження довело значення низьких рівнів КТС у розвитку порушень електричної активності серця, зокрема виявлено, що низькі рівні КТС супроводжуються вкороченням інтервалів PQ та RR, пролонгацією інтервалів QRS та QTc, збільшенням амплітуди зубця R, підвищенням індексу варіабельності QT і підвищенням індексу QTc/PQ, що свідчить про розвиток симпатикотонії та лабільності реполяризації шлуночків, що було продемонстровано в експерименті у мишей зі змодельованою ГХ, що, відповідно, виявлялось низькими рівнями КТС та підвищеним АТ і супроводжувалось розвитком ГМЛШ [119]. В той же час, проведений кореляційний аналіз в дисертаційному дослідженні не підтвердив дану гіпотезу та не виявив зв'язків рівнів КТС з тривалістю інтервалів серцевого циклу ($p \geq 0,05$), проте встановив негативні кореляції з ознаками ГМЛШ критерієм Корнелла ($r = -0,222$; $p = 0,009$) та індексом Соколова-Лайона ($r = -0,226$; $p = 0,008$). З іншого боку, РЛН-2 був пов'язаний з дисперсією інтервалу QT ($r = -0,181$; $p = 0,035$), таким чином відображуючи його асоціацію з реполяризацією шлуночків.

Встановлені взаємозв'язки КТС з ЕхоКГ параметрами можуть свідчити про його кардіопротекторну роль, оскільки КТС негативно корелює з показниками ЛШ,

зокрема КДР, КСР, КДО, КСО, іКДО, іКСО, УО, іУО, МШП, ЗСЛШ, ММЛШ, іММЛШ, і з розмірами ЛП, ПП, ПШ та позитивно пов'язаний з ФВ ($p < 0,05$). Інше дослідження виявило, що рівні КТС негативно пов'язані з ММЛШ у пацієнтів ГХ [107]. Дослідження САТСТАФ-НФ також продемонструвало зворотній зв'язок рівнів КТС з ММЛШ, іММЛШ, КДР та КСР і прямий зв'язок – з ФВ у пацієнтів з ГСН [155]. РЛН-2 не був пов'язаний з ЕхоКГ показниками у загальній вибірці дослідження, в той час як у групі пацієнтів з рівнями РЛН-2 $\geq 4,69$ пг/мл виявлені достовірні негативні зв'язки з параметрами ЕхоКГ, окрім ФВ, яка була позитивно пов'язана з рівнями РЛН-2, що може свідчити про компенсаторне збільшення рівнів РЛН-2 за рахунок кардіопротекторної дії ($p < 0,05$). Рівні РЛН-2 $< 4,69$ пг/мл можуть свідчити про відсутність порушень гомеостазу, що може спостерігатись у групі практично здорових добровольців, або про компенсований стан патофізіологічних порушень у пацієнтів з ГХ. В той же час, деякі дослідження не виявили взаємозв'язків рівнів РЛН-2 з ЕхоКГ параметрами, у тому числі з КДР, КСР та ФВ, зокрема у пацієнтів з ЦД2т [291], а також з ГСН [340, 358].

В даному дослідженні встановлено зниження рівнів КТС у пацієнтів з ГМЛШ ($p < 0,001$), що також було виявлено і в іншому дослідженні у пацієнтів з ГХ, що супроводжувалось ще більшим підвищенням рівнів катехоламінів, приводячи до виснаження ендогенних запасів КТС та погіршуючи компенсаторні можливості організму протидіяти розвитку і прогресуванню серцево-судинних ускладнень [106].

Виявлені в дисертаційному дослідженні відмінності показників ЯЖ залежно від рівнів КТС та РЛН-2, зокрема нижчі показники фізичного та психічного здоров'я у пацієнтів з нижчими концентраціями КТС та рівнями РЛН-2 $\geq 4,69$ пг/мл ($p < 0,05$), можуть бути обумовлені залученням даних маркерів до патогенезу ГХ та ЦД2т, таким чином відображуючи перебіг захворювань, що здійснює вплив на ЯЖ. Окрім того, дані спостереження можуть бути пов'язані з асоціаціями КТС з больовим синдромом [380, 381]. ХГА та КТС також мають діагностичний потенціал щодо проявів симптомів тривоги та хронічного стресу у пацієнтів [382, 383], що також підтверджено в експериментах у лабораторних тварин [384].

Проведене дослідження виявило, що нижчі рівні КТС супроводжуються більшою частотою розвитку несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів з ГХ ($p=0,01$). Інші дослідження також продемонстрували предикторну роль КТС. У пацієнтів зі стабільною ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, що мали нижчі рівні КТС, в результаті 2 років спостереження встановлено підвищення частоти розвитку комбінованої кінцевої точки, яка включала в себе незаплановану госпіталізацію і смерть з будь-яких причин [221]. Інші дослідження хоча і продемонстрували тенденцію до дещо вищої частоти розвитку серйозних серцево-судинних подій у групах з більш низькими показниками КТС у пацієнтів з ІХС [114, 211], проте дана відмінність була статистично незначущою. У пацієнтів молодого віку з ГІМ не виявлено достовірного підвищення частоти серйозних серцево-судинних подій, зокрема смертності з серцево-судинних причин, повторного ГІМ, процедур реваскуляризації міокарда та госпіталізації з приводу СН, залежно від концентрацій КТС, проте встановлено достовірне підвищення частоти настання кінцевої точки у пацієнтів старше 60 років з нижчими рівнями КТС [385]. В той же час, у результаті спостереження за пацієнтами з ГІМ упродовж 65 місяців встановлено, що вища частота розвитку серцево-судинних ускладнень спостерігалась у пацієнтів з більш високими концентраціями КТС, який був визначений на 3-й день після ГІМ, в той час як не виявлено взаємозв'язків з рівнями КТС на 7-й день [112]. Дані результати можуть бути пов'язані з особливостями обміну катехоламінів при розвитку ГІМ, зокрема значним підвищенням їх рівнів на 3-тю добу ГІМ та поступовим зниженням після 7-ї доби, відображуючи ступінь симпатичної гіперактивності, що супроводжується компенсаторним підвищенням рівнів КТС за рахунок його антиадренергічної дії з поступовим їх зниженням після 1-го тижня до рівнів, що реєструвались під час госпіталізації та нижче [111, 112]. Інше дослідження за результатами спостереження упродовж 52 місяців за пацієнтами з ХСН також встановило, що у пацієнтів з вищими показниками КТС спостерігався вищий рівень смертності, як загальної, так і з серцево-судинних причин [386], що протирічить результатам іншого дослідження, проведеного серед пацієнтів зі стабільною ХСН, у якому встановлено зворотній зв'язок рівнів КТС з

частотою розвитку серцево-судинних ускладнень [221], проте дані відмінності можна пояснити різним дизайном досліджень, оскільки до даного дослідження були залучені пацієнти з СН будь-якого ФК та оцінювалась загальна смертність і смертність з серцево-судинних причин [386], в той час як в інше дослідження залучені лише пацієнти зі стабільною СН, зокрема II-III ФК, та здійснювався моніторинг загальної смертності і госпіталізації з приводу СН [221]. Крім того, підвищені рівні КТС супроводжуються підвищеним ризиком смертності з серцево-судинних причин у пацієнтів, що отримують гемодіаліз, проте не встановлено зв'язку з рівнем смертності з інших причин у даній популяції пацієнтів [178].

З іншого боку, у проведеному дослідженні не встановлено достовірних відмінностей щодо розвитку несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів з ГХ залежно від концентрацій РЛН-2 в плазмі крові ($p=0,37$). Інше дослідження також не підтвердило прогностичного значення РЛН-2 щодо розвитку смертності та госпіталізації з приводу СН у пацієнтів з ХСН, на відміну від N-термінального натрійуретичного про-пептиду В-типу [312]. У дослідженні RELANF виявлено, що у пацієнтів з ГСН, які мали вищі рівні РЛН-2, спостерігався вищий рівень смертності упродовж перших 30 днів спостереження [358]. В той же час, дослідження RELANF-4 встановило, що підвищення рівнів РЛН-2 у пацієнтів з ГСН до концентрацій, що зазвичай визначаються у вагітних (≥ 500 пг/мл), навпаки, супроводжувалось достовірно меншою смертністю протягом 3 років спостереження, хоча і не встановлено значимих відмінностей упродовж перших 30 днів спостереження, таким чином РЛН-2 демонструє потужні кардіопротекторні властивості за рахунок залучення до тривалих адаптивних механізмів організму, проте слід відзначити, що підвищення РЛН-2 до рівнів 500 пг/мл спостерігалось лише у 2,5% популяції дослідження [311]. Крім того, підвищені рівні РЛН-2 у пацієнтів з ФП супроводжувались вищим ризиком розвитку СН [316] та рецидиву ФП після проведення радіочастотної катетерної абляції [317]. Також слід відзначити прогностичне значення підвищених концентрацій РЛН-2 у периферичному кровообізі щодо вищого рівня смертності у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, зокрема раком молочної залози [249],

передміхурової залози [387] та плоскоклітинною карциномою стравоходу [388], як і підвищеної експресії РЛН-2 тканинами у пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою [389].

Крім того, КТС є незалежним предиктором розвитку серйозних серцево-судинних ускладнень ГХ (ВР 0,486 [0,285 – 0,830]; $p=0,01$). В інших дослідження також виявлено прогностичний потенціал КТС і РЛН-2 при ССЗ, особливо ІХС і СН. Концентрації КТС на 3-й день після ГІМ є незалежним предиктором серйозних серцево-судинних подій, таких як серцева смерть, повторний ГІМ та декомпенсація СН, тоді як рівні КТС на 7-й день не мали статистичної значущості [112]. Водночас, в іншому дослідженні не встановлено асоціацій з рівнями КТС на 1-й день ГІМ і визначено лише ФВ ЛШ як незалежний фактор ризику серйозних серцево-судинних ускладнень [114]. Ці суперечливі результати можуть бути пов'язані з підвищенням рівня катехоламінів на 3-й день, що індукує компенсаторне підвищення рівня КТС завдяки його антиадренергічній дії [112]. Крім того, КТС може прогнозувати як загальну смертність, так і смертність від серцево-судинних причин у пацієнтів із ХСН [386], а також незаплановану госпіталізацію, що обумовлена ХСН [221]. РЛН-2 не підтверджено як незалежний предиктор розвитку серцево-судинних ускладнень ГХ (ВР 0,841 [0,644 – 1,097]; $p=0,20$) за результатами дисертаційної роботи, хоча у дослідженні RELANF-4 встановлено зв'язок концентрацій РЛН-2 з рівнем загальної смертності серед пацієнтів із ГСН з концентраціями РЛН-2, подібними до рівнів при вагітності (≥ 500 пг/мл) [311]. Крім того, РЛН-2 є предиктором виникнення СН у пацієнтів з ФП [316] і рецидиву ФП після радіочастотної катетерної абляції [317].

Розроблено опитувальник пацієнта з ГХ з метою збору даних додатково до загальноклінічного обстеження, під час якого здійснено збір скарг та опитування пацієнта щодо анамнезу захворювання та життя, а також задля самооцінки пацієнтом наявних у нього симптомів, факторів ризику, особливостей історії захворювання та життя тощо. Встановлено вищі результати даного опитувальника у пацієнтів з ГХ, ніж у практично здорових добровольців (14,00 [12,00; 16,00] порівняно з 6,00 [5,00; 8,00]; $p<0,001$), причому у пацієнтів з ГХ у поєднанні з ЦД2т

спостерігаються ще вищі результати даного опитувальника, ніж у пацієнтів з ГХ без ЦД2т (16,00 [14,00; 16,50] порівняно з 12,00 [10,00; 14,50]; $p < 0,001$). Ці спостереження свідчать про потенціал опитувальника пацієнта з ГХ як додаткового інструмента у діагностиці ГХ, особливо у випадках коморбідності з ЦД2т. Крім того, встановлено вищі результати опитувальника у пацієнтів, що мають більш низькі концентрації КТС та рівні РЛН-2 $\geq 4,69$ пг/мл ($p < 0,001$).

Проведене дослідження обумовлює перспективи подальших досліджень з даного напрямку. Так, необхідним вбачається проведення подальших досліджень з визначення рівнів КТС та РЛН-2 в динаміці у пацієнтів з кардіометаболічною патологією з метою виявлення особливостей метаболізму КТС та РЛН-2 у даній популяції пацієнтів та дослідження впливу на їх рівні терапії, зокрема антигіпертензивної та цукрознижувальної.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної проблеми сучасної внутрішньої медицини щодо оптимізації діагностики ГХ, поєднаної з ЦД2т, на підставі вивчення показників КТС та РЛН-2 у плазмі крові, встановлення закономірностей відповідності їх рівнів тяжкості перебігу даних захворювань і прогностичного потенціалу даних маркерів.

1. Коморбідність ГХ та ЦД2т супроводжується достовірно вищими показниками САТ, як «офісного» ($p=0,001$), так і за результатами домашнього самомоніторингу АТ ($p<0,001$), відмінностями лабораторних параметрів, зокрема вищими рівнями показників вуглеводного обміну ($p<0,001$) та таких показників ліпідного обміну, як ТГ ($p<0,001$) і КА ($p=0,005$), і нижчими рівнями ХС ЛПВЩ ($p<0,001$); більш вираженим зниженням ЯЖ пацієнтів як за рахунок фізичного, так і психічного компонентів здоров'я ($p<0,05$), що відображає вплив порушень метаболізму глюкози на перебіг ГХ.
2. У пацієнтів з ГХ виявлено достовірно нижчі рівні КТС ($5,02\pm 1,09$ нг/мл порівняно з $6,64\pm 0,72$ нг/мл; $p<0,001$) та РЛН-2 ($5,43$ [$5,02$; $6,66$] пг/мл порівняно з $11,44$ [$10,85$; $13,55$] пг/мл; $p<0,001$), ніж у практично здорових добровольців.
3. ГХ з супутнім ЦД2т супроводжується ще більш вираженим зниженням концентрацій КТС ($4,47\pm 1,16$ нг/мл порівняно з $5,61\pm 0,61$ нг/мл; $p<0,001$) та РЛН-2 ($5,11$ [$4,97$; $5,38$] пг/мл порівняно з $6,71$ [$6,00$; $7,14$] пг/мл; $p<0,001$), ніж у пацієнтів з ГХ без супутнього ЦД2т, що може свідчити про зміни метаболізму КТС та РЛН-2 в умовах порушення вуглеводного обміну.
4. Виявлено прямий взаємозв'язок рівнів КТС та РЛН-2 як у загальній популяції дослідження ($r=0,191$; $p=0,026$), так і в підгрупі пацієнтів з рівнями РЛН-2 $\geq 4,69$ пг/мл ($r=0,585$; $p<0,001$), що дозволяє зробити припущення про їх участь у патологічних процесах, характерних для ГХ та ЦД2т, та можливість розглядати їх як індикатори зниження компенсаторних механізмів і діагностичної достовірності зміни рівнів один одного.

5. Рівні КТС зворотно пов'язані з показниками «офісного» САТ ($r=-0,475$; $p<0,001$) та параметрами домашнього самомоніторингу АТ ($p<0,05$), а також тривалістю ГХ ($r=-0,260$; $p=0,007$), таким чином КТС може розглядатись як перспективний біомаркер ГХ та індикатор перебігу даного захворювання. Рівні РЛН-2 асоційовані з показниками «офісного» САТ, однак кореляційні зв'язки з параметрами домашнього самомоніторингу АТ виявлені лише у підгрупі пацієнтів з рівнями РЛН-2 $\geq 4,69$ пг/мл. Встановлено кореляційні зв'язки рівнів КТС і РЛН-2 з антропометричними параметрами ($p<0,05$), показниками вуглеводного ($p<0,05$) і ліпідного обмінів ($p<0,01$) та сечовою кислотою ($p<0,05$), що може свідчити про їх діагностичний потенціал щодо метаболічних порушень у пацієнтів з ГХ. Рівні КТС знижені у пацієнтів з ГМЛШ порівняно з особами з нормальною геометрією лівого шлуночка ($5,02 \pm 1,09$ нг/мл порівняно з $6,64 \pm 0,72$ нг/мл; $p<0,001$) та асоційовані з параметрами ехокардіографічного обстеження ($p<0,05$) та ЕКГ-ознаками ГМЛШ вольтажним критерієм Корнелла ($r=-0,222$; $p=0,009$) й індексом Соколова-Лайона ($r=-0,226$; $p=0,008$), що свідчить про потенціал КТС у діагностиці ГМЛШ додатково до ехокардіографічного обстеження. Кореляційні взаємозв'язки ехокардіографічних параметрів з рівнями РЛН-2 виявлені лише у підгрупі пацієнтів з рівнями РЛН-2 $\geq 4,69$ пг/мл ($p<0,01$), що дозволяє розглядати виявлення РЛН-2 у периферичному кровотоці як додатковий фактор розвитку структурно-функціональних змін міокарда внаслідок підвищеного АТ.
6. Встановлено діагностичне значення КТС і РЛН-2 у пацієнтів з ГХ у поєднанні з ЦД2т. Рівні КТС (ВШ $0,175$ [$0,099-0,312$]; $p<0,001$) та РЛН-2 (ВШ $0,196$ [$0,095-0,405$]; $p<0,001$) визначено значущими предикторами порушення метаболізму глюкози у пацієнтів з ГХ, як і рівні інсуліну (ВШ $1,118$ [$1,065-1,174$]; $p<0,001$), індекс НОМА-IR (ВШ $2,020$ [$1,609-2,535$]; $p<0,001$) та ІМТ ($1,108$ [$1,002-1,224$]; $p=0,045$). КТС (ВР $0,486$ [$0,285-0,830$]; $p=0,01$) встановлено незалежним предиктором серйозних серцево-судинних ускладнень ГХ, як і вік пацієнта (ВР $1,087$ [$1,021-1,158$]; $p=0,01$), тривалість ГХ (ВР $1,064$ [$1,006-1,126$]; $p=0,03$), наявність супутнього ЦД2т (ВР $3,578$ [$1,102-11,619$]; $p=0,03$),

рівні інсуліну (ВР 1,049 [1,006 – 1,094]; $p=0,02$) та сечової кислоти (ВР 1,006 [1,001 – 1,012]; $p=0,02$), індекс НОМА-IR (ВР 1,157 [1,023 – 1,309]; $p=0,02$) та іММЛШ (ВР 1,028 [1,001 – 1,055]; $p=0,04$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою оптимізації діагностики ГХ у поєднанні з ЦД2т рекомендовано визначати рівні КТС у плазмі крові додатково до комплексного обстеження пацієнтів.
2. Рекомендовано проводити визначення рівнів РЛН-2 у плазмі крові у пацієнтів з ГХ у поєднанні з ЦД2т, оскільки рівні $РЛН-2 \geq 4,69$ пг/мл встановлено додатковим фактором ризику ГХ та ЦД2т.
3. Рекомендовано застосовувати розроблений в результаті дисертаційної роботи опитувальник пацієнта з ГХ додатково до клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження з метою додаткового збору даних та самооцінки пацієнтом наявних у нього симптомів, факторів ризику, особливостей історії захворювання та життя.
4. Рекомендовано проводити домашній моніторинг АТ шляхом самомоніторингу показників пацієнтом, що є компонентом селф-менеджменту ГХ.
5. Рекомендовано проводити оцінку ЯЖ пацієнтів за допомогою опитувальника SF-36 додатково до клінічного, лабораторного та інструментального обстеження, оскільки показники ЯЖ є непрямим індикатором перебігу ГХ, особливо у поєднанні з ЦД2т.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Chow, C. K., Teo, K. K., Rangarajan, S., Islam, S., Gupta, R., Avezum, A., Bahonar, A., Chifamba, J., Dagenais, G., Diaz, R., Kazmi, K., Lanas, F., Wei, L., Lopez-Jaramillo, P., Fanghong, L., Ismail, N. H., Puoane, T., Rosengren, A., Szuba, A., Temizhan, A., ... PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators (2013). Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*, *310*(9), 959–968. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.184182>
2. Kearney, P. M., Whelton, M., Reynolds, K., Muntner, P., Whelton, P. K., & He, J. (2005). Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet (London, England)*, *365*(9455), 217–223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17741-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17741-1)
3. World Health Organization (2021). Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. *Geneva: World Health Organization*; 1–61. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/344424/9789240033986-eng.pdf>. Accessed 15 October 2023.
4. Zhang, D., Wang, Y., Yu, S., Niu, H., Gong, X., & Miao, X. (2015). Serum relaxin levels as a novel biomarker for detection of acute myocardial infarction. *International journal of clinical and experimental medicine*, *8*(9), 16937–16940.
5. GBD 2019 Risk Factors Collaborators (2020). Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet (London, England)*, *396*(10258), 1223–1249. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2)
6. Corcoran, D., Radjenovic, A., Mordi, I. R., Nazir, S. A., Wilson, S. J., Hinder, M., Yates, D. P., Machineni, S., Alcantara, J., Prescott, M. F., Gugliotta, B., Pang, Y., Tzemos, N., Semple, S. I., Newby, D. E., McCann, G. P., Squire, I., & Berry, C. (2021). Vascular effects of serelaxin in patients with stable coronary artery disease: a randomized placebo-controlled trial. *Cardiovascular research*, *117*(1), 320–329. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz345>
7. World Health Organization (2020). Global Health Estimates 2019 Summary Tables: Deaths by Cause, Age And Sex, by World Bank Income Group, 2000-2019.

Available from: https://www.who.int/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/ghe2019_cod_wbincome_2000_201933383745-a750-4d94-8491-fb209dcece6f.xlsx?sfvrsn=e7bafa8_5). Accessed 10 May 2023.

8. Lindstrom, M., DeCleene, N., Dorsey, H., Fuster, V., Johnson, C. O., LeGrand, K. E., Mensah, G. A., Razo, C., Stark, B., Varieur Turco, J., & Roth, G. A. (2022). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaboration, 1990-2021. *Journal of the American College of Cardiology*, *80*(25), 2372–2425. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.001>
9. Ohishi M. (2018). Hypertension with diabetes mellitus: physiology and pathology. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*, *41*(6), 389–393. <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0034-4>
10. International Diabetes Federation. 2021. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. *Brussels, Belgium: International Diabetes Federation*. 1–135. Available from: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>. Accessed 27 November 2023.
11. Sabuncu, T., Sonmez, A., Eren, M. A., Sahin, I., Çorapçioğlu, D., Üçler, R., Akin, Ş., Haymana, C., Demirci, İ., Atmaca, A., Ersöz, H. Ö., Satman, I., Bayram, F., & TEMD Study Group (2021). Characteristics of patients with hypertension in a population with type 2 diabetes mellitus. Results from the Turkish Nationwide Survey of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEMD Hypertension Study). *Primary care diabetes*, *15*(2), 332–339. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.11.001>
12. Petrie, J. R., Guzik, T. J., & Touyz, R. M. (2018). Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *The Canadian journal of cardiology*, *34*(5), 575–584. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005>
13. Pavlou, D. I., Paschou, S. A., Anagnostis, P., Spartalis, M., Spartalis, E., Vryonidou, A., Tentolouris, N., & Siasos, G. (2018). Hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: Targets and management. *Maturitas*, *112*, 71–77. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.03.013>
14. GBD 2017 Risk Factor Collaborators (2018). Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and

- metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)*, 392(10159), 1923–1994. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32225-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32225-6)
15. Al Ghorani, H., Götzinger, F., Böhm, M., & Mahfoud, F. (2022). Arterial hypertension - Clinical trials update 2021. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, 32(1), 21–31. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.09.007>
 16. Di Palo, K. E., & Barone, N. J. (2022). Hypertension and Heart Failure: Prevention, Targets, and Treatment. *Cardiology clinics*, 40(2), 237–244. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2021.12.011>
 17. Mills, K. T., Stefanescu, A., & He, J. (2020). The global epidemiology of hypertension. *Nature reviews. Nephrology*, 16(4), 223–237. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>
 18. Saxena, T., Ali, A. O., & Saxena, M. (2018). Pathophysiology of essential hypertension: an update. *Expert review of cardiovascular therapy*, 16(12), 879–887. <https://doi.org/10.1080/14779072.2018.1540301>
 19. Ma, J., & Chen, X. (2022). Advances in pathogenesis and treatment of essential hypertension. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 1003852. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1003852>
 20. Grassi G. (2021). The Sympathetic Nervous System in Hypertension: Roadmap Update of a Long Journey. *American journal of hypertension*, 34(12), 1247–1254. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpab124>
 21. Lastra, G., Syed, S., Kurukulasuriya, L. R., Manrique, C., & Sowers, J. R. (2014). Type 2 diabetes mellitus and hypertension: an update. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 43(1), 103–122. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.005>
 22. Bozic, J., Kumric, M., Ticinovic Kurir, T., Urlic, H., Martinovic, D., Vilovic, M., Tomasovic Mrcela, N., & Borovac, J. A. (2021). Catestatin as a Biomarker of Cardiovascular Diseases: A Clinical Perspective. *Biomedicines*, 9(12), 1757. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9121757>

23. Zalewska, E., Kmieć, P., & Sworczak, K. (2022). Role of Catestatin in the Cardiovascular System and Metabolic Disorders. *Frontiers in cardiovascular medicine*, *9*, 909480. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.909480>
24. Bathgate, R. A., Halls, M. L., van der Westhuizen, E. T., Callander, G. E., Kocan, M., & Summers, R. J. (2013). Relaxin family peptides and their receptors. *Physiological reviews*, *93*(1), 405–480. <https://doi.org/10.1152/physrev.00001.2012>
25. Dschietzig, T., Richter, C., Bartsch, C., Laule, M., Armbruster, F. P., Baumann, G., & Stangl, K. (2001). The pregnancy hormone relaxin is a player in human heart failure. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *15*(12), 2187–2195. <https://doi.org/10.1096/fj.01-0070com>
26. Feijóo-Bandín, S., Aragón-Herrera, A., Rodríguez-Penas, D., Portolés, M., Roselló-Lletí, E., Rivera, M., González-Juanatey, J. R., & Lago, F. (2017). Relaxin-2 in Cardiometabolic Diseases: Mechanisms of Action and Future Perspectives. *Frontiers in physiology*, *8*, 599. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00599>
27. Aragón-Herrera, A., Feijóo-Bandín, S., Anido-Varela, L., Moraña-Fernández, S., Roselló-Lletí, E., Portolés, M., Tarazón, E., Gualillo, O., González-Juanatey, J. R., & Lago, F. (2022). Relaxin-2 as a Potential Biomarker in Cardiovascular Diseases. *Journal of personalized medicine*, *12*(7), 1021. <https://doi.org/10.3390/jpm12071021>
28. Hossain, M. A., Praveen, P., Noorzi, N. A., Wu, H., Harrison, I. P., Handley, T., Selemidis, S., Samuel, C. S., & Bathgate, R. A. D. (2023). Development of Novel High-Affinity Antagonists for the Relaxin Family Peptide Receptor 1. *ACS pharmacology & translational science*, *6*(5), 842–853. <https://doi.org/10.1021/acspsci.3c00053>
29. Oktay, A. A., Akturk, H. K., & Jahangir, E. (2016). Diabetes mellitus and hypertension: a dual threat. *Current opinion in cardiology*, *31*(4), 402–409. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000297>
30. Grassi, G., & Mancina, G. (2004). Neurogenic hypertension: is the enigma of its origin near the solution?. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, *43*(2), 154–155. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000109870.99110.7e>

31. Hart, E. C., & Charkoudian, N. (2011). Sympathetic neural mechanisms in human blood pressure regulation. *Current hypertension reports*, *13*(3), 237–243. <https://doi.org/10.1007/s11906-011-0191-1>
32. Seematter, G., Guenat, E., Schneiter, P., Cayeux, C., Jéquier, E., & Tappy, L. (2000). Effects of mental stress on insulin-mediated glucose metabolism and energy expenditure in lean and obese women. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, *279*(4), E799–E805. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2000.279.4.E799>
33. Cheung, B. M., & Li, C. (2012). Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway?. *Current atherosclerosis reports*, *14*(2), 160–166. <https://doi.org/10.1007/s11883-012-0227-2>
34. Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, *21*(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
35. Ferrannini, E., & Cushman, W. C. (2012). Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet (London, England)*, *380*(9841), 601–610. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60987-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60987-8)
36. Valensi P. (2021). Autonomic nervous system activity changes in patients with hypertension and overweight: role and therapeutic implications. *Cardiovascular diabetology*, *20*(1), 170. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01356-w>
37. Rui L. (2014). Energy metabolism in the liver. *Comprehensive Physiology*, *4*(1), 177–197. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130024>
38. 424. Underwood, P. C., & Adler, G. K. (2013). The renin angiotensin aldosterone system and insulin resistance in humans. *Current hypertension reports*, *15*(1), 59–70. <https://doi.org/10.1007/s11906-012-0323-2>
39. Valente, V., Izzo, R., Manzi, M. V., De Luca, M. R., Barbato, E., & Morisco, C. (2021). Modulation of insulin resistance by renin angiotensin system inhibitors: implications for cardiovascular prevention. *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace*, *91*(2), 10.4081/monaldi.2021.1602. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2021.1602>

40. Rodriguez, R., Viscarra, J. A., Minas, J. N., Nakano, D., Nishiyama, A., & Ortiz, R. M. (2012). Angiotensin receptor blockade increases pancreatic insulin secretion and decreases glucose intolerance during glucose supplementation in a model of metabolic syndrome. *Endocrinology*, *153*(4), 1684–1695. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1885>
41. Lee, J. W., Gu, H. O., Jung, Y., Jung, Y., Seo, S. Y., Hong, J. H., Hong, I. S., Lee, D. H., Kim, O. H., & Oh, B. C. (2023). Candesartan, an angiotensin-II receptor blocker, ameliorates insulin resistance and hepatosteatosis by reducing intracellular calcium overload and lipid accumulation. *Experimental & molecular medicine*, *55*(5), 910–925. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-00982-6>
42. Huang, Y., Li, Y., Liu, Q., Zhang, J., Zhang, Z., Wu, T., Tang, Q., Huang, C., Li, R., Zhou, J., Zhang, G., Zhao, Y., Huang, H., & He, J. (2020). Telmisartan attenuates obesity-induced insulin resistance via suppression of AMPK mediated ER stress. *Biochemical and biophysical research communications*, *523*(3), 787–794. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.12.111>
43. Facchini, F. S., DoNascimento, C., Reaven, G. M., Yip, J. W., Ni, X. P., & Humphreys, M. H. (1999). Blood pressure, sodium intake, insulin resistance, and urinary nitrate excretion. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, *33*(4), 1008–1012. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.33.4.1008>
44. Soleimani M. (2015). Insulin resistance and hypertension: new insights. *Kidney international*, *87*(3), 497–499. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.392>
45. Nakamura, M., Yamazaki, O., Shirai, A., Horita, S., Satoh, N., Suzuki, M., Hamasaki, Y., Noiri, E., Kume, H., Enomoto, Y., Homma, Y., & Seki, G. (2015). Preserved Na/HCO₃ cotransporter sensitivity to insulin may promote hypertension in metabolic syndrome. *Kidney international*, *87*(3), 535–542. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.351>
46. Nakamura, M., Tsukada, H., Seki, G., Satoh, N., Mizuno, T., Fujii, W., Horita, S., Moriya, K., Sato, Y., Kume, H., Nangaku, M., & Suzuki, M. (2020). Insulin promotes sodium transport but suppresses gluconeogenesis via distinct cellular pathways in human and rat renal proximal tubules. *Kidney international*, *97*(2), 316–326. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.08.021>

47. Cooke, A. B., Dasgupta, K., Spronck, B., Sharman, J. E., & Daskalopoulou, S. S. (2020). Adults With Type 2 Diabetes Mellitus Exhibit a Greater Exercise-Induced Increase in Arterial Stiffness and Vessel Hemodynamics. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, *75*(6), 1565–1573. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14778>
48. Rask-Madsen, C., Li, Q., Freund, B., Feather, D., Abramov, R., Wu, I. H., Chen, K., Yamamoto-Hiraoka, J., Goldenbogen, J., Sotiropoulos, K. B., Clermont, A., Geraldles, P., Dall'Osso, C., Wagers, A. J., Huang, P. L., Rekhter, M., Scalia, R., Kahn, C. R., & King, G. L. (2010). Loss of insulin signaling in vascular endothelial cells accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E null mice. *Cell metabolism*, *11*(5), 379–389. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.03.013>
49. Li, Q., Park, K., Li, C., Rask-Madsen, C., Mima, A., Qi, W., Mizutani, K., Huang, P., & King, G. L. (2013). Induction of vascular insulin resistance and endothelin-1 expression and acceleration of atherosclerosis by the overexpression of protein kinase C- β isoform in the endothelium. *Circulation research*, *113*(4), 418–427. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.301074>
50. Usui I. (2023). Common metabolic features of hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*, *46*(5), 1227–1233. <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01233-x>
51. Emdin, C. A., Rahimi, K., Neal, B., Callender, T., Perkovic, V., & Patel, A. (2015). Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, *313*(6), 603–615. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.18574>
52. Diallo, A., Carlos-Bolumbu, M., & Galtier, F. (2023). Blood pressure-lowering effects of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for preventing of cardiovascular events and death in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta diabetologica*, *60*(12), 1651–1662. <https://doi.org/10.1007/s00592-023-02154-4>
53. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G. Y. H., ... ESC Scientific Document Group (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial

hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European heart journal*, 39(33):3021–3104. doi: 10.1097/HJH.0000000000001961. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb;40(5):475.

54. Marx, N., Federici, M., Schütt, K., Müller-Wieland, D., Ajjan, R. A., Antunes, M. J., Christodorescu, R. M., Crawford, C., Di Angelantonio, E., Eliasson, B., Espinola-Klein, C., Fauchier, L., Halle, M., Herrington, W. G., Kautzky-Willer, A., Lambrinou, E., Lesiak, M., Lettino, M., McGuire, D. K., Mullens, W., ... ESC Scientific Document Group (2023). 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 44(39), 4043–4140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>

55. Roumie, C. L., Hung, A. M., Russell, G. B., Basile, J., Kreider, K. E., Nord, J., Ramsey, T. M., Rastogi, A., Sweeney, M. E., Tamariz, L., Kostis, W. J., Williams, J. S., Zias, A., Cushman, W. C., & SPRINT Research Group (2020). Blood Pressure Control and the Association With Diabetes Mellitus Incidence: Results From SPRINT Randomized Trial. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 75(2), 331–338. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12572>

56. Lin, B., Liu, X., Yao, S., & Pan, Z. (2023). Intensive Blood Pressure Control and Diabetes Mellitus Incidence for Patients with Impaired Fasting Glucose: A Secondary Analysis of SPRINT. *International journal of hypertension*, 2023, 7533353. <https://doi.org/10.1155/2023/7533353>

57. Tsapas, A., Karagiannis, T., Kakotrichi, P., Avgerinos, I., Mantsiou, C., Tousinas, G., Manolopoulos, A., Liakos, A., Malandris, K., Matthews, D. R., & Bekiari, E. (2021). Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*, 23(9), 2116–2124. <https://doi.org/10.1111/dom.14451>

58. Troger, J., Theurl, M., Kirchmair, R., Pasqua, T., Tota, B., Angelone, T., Cerra, M. C., Nowosielski, Y., Mätzler, R., Troger, J., Gayen, J. R., Trudeau, V., Corti, A., & Helle,

- K. B. (2017). Granin-derived peptides. *Progress in neurobiology*, *154*, 37–61. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2017.04.003>
59. Eskeland, N. L., Zhou, A., Dinh, T. Q., Wu, H., Parmer, R. J., Mains, R. E., & O'Connor, D. T. (1996). Chromogranin A processing and secretion: specific role of endogenous and exogenous prohormone convertases in the regulated secretory pathway. *The Journal of clinical investigation*, *98*(1), 148–156. <https://doi.org/10.1172/JCI118760>
60. Lee, J. C., Taylor, C. V., Gaucher, S. P., Toneff, T., Taupenot, L., Yasothornsrikul, S., Mahata, S. K., Sei, C., Parmer, R. J., Neveu, J. M., Lane, W. S., Gibson, B. W., O'Connor, D. T., & Hook, V. Y. (2003). Primary sequence characterization of catestatin intermediates and peptides defines proteolytic cleavage sites utilized for converting chromogranin a into active catestatin secreted from neuroendocrine chromaffin cells. *Biochemistry*, *42*(23), 6938–6946. <https://doi.org/10.1021/bi0300433>
61. Biswas, N., Rodriguez-Flores, J. L., Courel, M., Gayen, J. R., Vaingankar, S. M., Mahata, M., Torpey, J. W., Taupenot, L., O'Connor, D. T., & Mahata, S. K. (2009). Cathepsin L colocalizes with chromogranin a in chromaffin vesicles to generate active peptides. *Endocrinology*, *150*(8), 3547–3557. <https://doi.org/10.1210/en.2008-1613>
62. Jiang, Q., Taupenot, L., Mahata, S. K., Mahata, M., O'Connor, D. T., Miles, L. A., & Parmer, R. J. (2001). Proteolytic cleavage of chromogranin A (CgA) by plasmin. Selective liberation of a specific bioactive CgA fragment that regulates catecholamine release. *The Journal of biological chemistry*, *276*(27), 25022–25029. <https://doi.org/10.1074/jbc.M101545200>
63. Biswas, N., Vaingankar, S. M., Mahata, M., Das, M., Gayen, J. R., Taupenot, L., Torpey, J. W., O'Connor, D. T., & Mahata, S. K. (2008). Proteolytic cleavage of human chromogranin a containing naturally occurring catestatin variants: differential processing at catestatin region by plasmin. *Endocrinology*, *149*(2), 749–757. <https://doi.org/10.1210/en.2007-0838>
64. Crippa, L., Bianco, M., Colombo, B., Gasparri, A. M., Ferrero, E., Loh, Y. P., Curnis, F., & Corti, A. (2013). A new chromogranin A-dependent angiogenic switch

- activated by thrombin. *Blood*, *121*(2), 392–402. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-05-430314>
65. Benyamin, B., Maihofer, A. X., Schork, A. J., Hamilton, B. A., Rao, F., Schmid-Schönbein, G. W., Zhang, K., Mahata, M., Stridsberg, M., Schork, N. J., Biswas, N., Hook, V. Y., Wei, Z., Montgomery, G. W., Martin, N. G., Nievergelt, C. M., Whitfield, J. B., & O'Connor, D. T. (2017). Identification of novel loci affecting circulating chromogranins and related peptides. *Human molecular genetics*, *26*(1), 233–242. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw380>
66. Mahata, S. K., Mahapatra, N. R., Mahata, M., Wang, T. C., Kennedy, B. P., Ziegler, M. G., & O'Connor, D. T. (2003). Catecholamine secretory vesicle stimulus-transcription coupling in vivo. Demonstration by a novel transgenic promoter/photoprotein reporter and inhibition of secretion and transcription by the chromogranin A fragment catestatin. *The Journal of biological chemistry*, *278*(34), 32058–32067. <https://doi.org/10.1074/jbc.M305545200>
67. Taupenot, L., Harper, K. L., & O'Connor, D. T. (2003). The chromogranin-secretogranin family. *The New England journal of medicine*, *348*(12), 1134–1149. <https://doi.org/10.1056/NEJMra021405>
68. Gaede, A. H., Lung, M. S., & Pilowsky, P. M. (2009). Catestatin attenuates the effects of intrathecal nicotine and isoproterenol. *Brain research*, *1305*, 86–95. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.09.088>
69. Helle K. B. (2010). Regulatory peptides from chromogranin A and secretogranin II: putative modulators of cells and tissues involved in inflammatory conditions. *Regulatory peptides*, *165*(1), 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2009.09.009>
70. Hansen, L. H., Darkner, S., Svendsen, J. H., Henningsen, K., Pehrson, S., Chen, X., Vakhrushev, S. Y., Schjoldager, K. T., & Goetze, J. P. (2017). Chromogranin A in the mammalian heart: expression without secretion. *Biomarkers in medicine*, *11*(7), 541–545. <https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0052>

71. Yoo S. H. (2012). Chromogranins and inositol 1,4,5-trisphosphate-dependent Ca(2+)-signaling in cardiomyopathy and heart failure. *Current medicinal chemistry*, *19*(24), 4068–4073. <https://doi.org/10.2174/092986712802430045>
72. Wollam, J., Mahata, S., Riopel, M., Hernandez-Carretero, A., Biswas, A., Bandyopadhyay, G. K., Chi, N. W., Eiden, L. E., Mahapatra, N. R., Corti, A., Webster, N. J. G., & Mahata, S. K. (2017). Chromogranin A regulates vesicle storage and mitochondrial dynamics to influence insulin secretion. *Cell and tissue research*, *368*(3), 487–501. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2580-5>
73. Radek, K. A., Lopez-Garcia, B., Hupe, M., Niesman, I. R., Elias, P. M., Taupenot, L., Mahata, S. K., O'Connor, D. T., & Gallo, R. L. (2008). The neuroendocrine peptide catestatin is a cutaneous antimicrobial and induced in the skin after injury. *The Journal of investigative dermatology*, *128*(6), 1525–1534. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701225>
74. Kojima, M., Ozawa, N., Mori, Y., Takahashi, Y., Watanabe-Kominato, K., Shirai, R., Watanabe, R., Sato, K., Matsuyama, T. A., Ishibashi-Ueda, H., Koba, S., Kobayashi, Y., Hirano, T., & Watanabe, T. (2018). Catestatin Prevents Macrophage-Driven Atherosclerosis but Not Arterial Injury-Induced Neointimal Hyperplasia. *Thrombosis and haemostasis*, *118*(1), 182–194. <https://doi.org/10.1160/TH17-05-0349>
75. Bitsche, M., Mahata, S. K., Marksteiner, J., & Schrott-Fischer, A. (2003). Distribution of catestatin-like immunoreactivity in the human auditory system. *Hearing research*, *184*(1-2), 16–26. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(03\)00223-5](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(03)00223-5)
76. Ying, W., Tang, K., Avolio, E., Schilling, J. M., Pasqua, T., Liu, M. A., Cheng, H., Gao, H., Zhang, J., Mahata, S., Ko, M. S., Bandyopadhyay, G., Das, S., Roth, D. M., Sahoo, D., Webster, N. J. G., Sheikh, F., Ghosh, G., Patel, H. H., Ghosh, P., ... Mahata, S. K. (2021). Immunosuppression of Macrophages Underlies the Cardioprotective Effects of CST (Catestatin). *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, *77*(5), 1670–1682. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16809>
77. Mahata, S. K., O'Connor, D. T., Mahata, M., Yoo, S. H., Taupenot, L., Wu, H., Gill, B. M., & Parmer, R. J. (1997). Novel autocrine feedback control of catecholamine release. A discrete chromogranin a fragment is a noncompetitive nicotinic cholinergic

- antagonist. *The Journal of clinical investigation*, *100*(6), 1623–1633.
<https://doi.org/10.1172/JCI119686>
78. Tsigelny, I., Mahata, S. K., Taupenot, L., Preece, N. E., Mahata, M., Khan, I., Parmer, R. J., & O'Connor, D. T. (1998). Mechanism of action of chromogranin A on catecholamine release: molecular modeling of the catestatin region reveals a beta-strand/loop/beta-strand structure secured by hydrophobic interactions and predictive of activity. *Regulatory peptides*, *77*(1-3), 43–53. [https://doi.org/10.1016/s0167-0115\(98\)00040-8](https://doi.org/10.1016/s0167-0115(98)00040-8)
79. Preece, N. E., Nguyen, M., Mahata, M., Mahata, S. K., Mahapatra, N. R., Tsigelny, I., & O'Connor, D. T. (2004). Conformational preferences and activities of peptides from the catecholamine release-inhibitory (catestatin) region of chromogranin A. *Regulatory peptides*, *118*(1-2), 75–87. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2003.10.035>
80. O'Connor, D. T., Zhu, G., Rao, F., Taupenot, L., Fung, M. M., Das, M., Mahata, S. K., Mahata, M., Wang, L., Zhang, K., Greenwood, T. A., Shih, P. A., Cockburn, M. G., Ziegler, M. G., Stridsberg, M., Martin, N. G., & Whitfield, J. B. (2008). Heritability and genome-wide linkage in US and Australian twins identify novel genomic regions controlling chromogranin a: implications for secretion and blood pressure. *Circulation*, *118*(3), 247–257.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709105>
81. Simon, J. P., Bader, M. F., & Aunis, D. (1988). Secretion from chromaffin cells is controlled by chromogranin A-derived peptides. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *85*(5), 1712–1716.
<https://doi.org/10.1073/pnas.85.5.1712>
82. Mahata, S. K., Mahata, M., Fung, M. M., & O'Connor, D. T. (2010). Catestatin: a multifunctional peptide from chromogranin A. *Regulatory peptides*, *162*(1-3), 33–43.
<https://doi.org/10.1016/j.regpep.2010.01.006>
83. Mahata, S. K., Mahata, M., Wakade, A. R., & O'Connor, D. T. (2000). Primary structure and function of the catecholamine release inhibitory peptide catestatin (chromogranin A(344-364)): identification of amino acid residues crucial for

- activity. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, *14*(10), 1525–1535. <https://doi.org/10.1210/mend.14.10.0531>
84. Sahu, B. S., Mohan, J., Sahu, G., Singh, P. K., Sonawane, P. J., Sasi, B. K., Allu, P. K., Maji, S. K., Bera, A. K., Senapati, S., & Mahapatra, N. R. (2012). Molecular interactions of the physiological anti-hypertensive peptide catestatin with the neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *Journal of cell science*, *125*(Pt 9), 2323–2337. <https://doi.org/10.1242/jcs.103176>
85. Zhao, Y., & Zhu, D. (2016). Potential applications of catestatin in cardiovascular diseases. *Biomarkers in medicine*, *10*(8), 877–888. <https://doi.org/10.2217/bmm-2016-0086>
86. Herrero, C. J., Alés, E., Pintado, A. J., López, M. G., García-Palomero, E., Mahata, S. K., O'Connor, D. T., García, A. G., & Montiel, C. (2002). Modulatory mechanism of the endogenous peptide catestatin on neuronal nicotinic acetylcholine receptors and exocytosis. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *22*(2), 377–388. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-02-00377.2002>
87. Mahata, S. K., Mahata, M., Wen, G., Wong, W. B., Mahapatra, N. R., Hamilton, B. A., & O'Connor, D. T. (2004). The catecholamine release-inhibitory "catestatin" fragment of chromogranin a: naturally occurring human variants with different potencies for multiple chromaffin cell nicotinic cholinergic responses. *Molecular pharmacology*, *66*(5), 1180–1191. <https://doi.org/10.1124/mol.104.002139>
88. Mahata, S. K., Mahata, M., Parmer, R. J., & O'Connor, D. T. (1999). Desensitization of catecholamine release. The novel catecholamine release-inhibitory peptide catestatin (chromogranin a344-364) acts at the receptor to prevent nicotinic cholinergic tolerance. *The Journal of biological chemistry*, *274*(5), 2920–2928. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.5.2920>
89. Taupenot, L., Mahata, S. K., Mahata, M., Parmer, R. J., & O'Connor, D. T. (2000). Interaction of the catecholamine release-inhibitory peptide catestatin (human chromogranin A(352-372)) with the chromaffin cell surface and Torpedo electroplax: implications for nicotinic cholinergic antagonism. *Regulatory peptides*, *95*(1-3), 9–17. [https://doi.org/10.1016/s0167-0115\(00\)00135-x](https://doi.org/10.1016/s0167-0115(00)00135-x)

90. Aung, G., Niyonsaba, F., Ushio, H., Kajiwara, N., Saito, H., Ikeda, S., Ogawa, H., & Okumura, K. (2011). Catestatin, a neuroendocrine antimicrobial peptide, induces human mast cell migration, degranulation and production of cytokines and chemokines. *Immunology*, *132*(4), 527–539. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2010.03395.x>
91. Mahapatra, N. R., Mahata, M., Mahata, S. K., & O'Connor, D. T. (2006). The chromogranin A fragment catestatin: specificity, potency and mechanism to inhibit exocytotic secretion of multiple catecholamine storage vesicle co-transmitters. *Journal of hypertension*, *24*(5), 895–904. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000222760.99852.e0>
92. Jean-François, F., Elezgaray, J., Berson, P., Vacher, P., & Dufourc, E. J. (2008). Pore formation induced by an antimicrobial peptide: electrostatic effects. *Biophysical journal*, *95*(12), 5748–5756. <https://doi.org/10.1529/biophysj.108.136655>
93. Jean-François, F., Castano, S., Desbat, B., Odaert, B., Roux, M., Metz-Boutigue, M. H., & Dufourc, E. J. (2008). Aggregation of cateslytin beta-sheets on negatively charged lipids promotes rigid membrane domains. A new mode of action for antimicrobial peptides?. *Biochemistry*, *47*(24), 6394–6402. <https://doi.org/10.1021/bi800448h>
94. Sugawara, M., Resende, J. M., Moraes, C. M., Marquette, A., Chich, J. F., Metz-Boutigue, M. H., & Bechinger, B. (2010). Membrane structure and interactions of human catestatin by multidimensional solution and solid-state NMR spectroscopy. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *24*(6), 1737–1746. <https://doi.org/10.1096/fj.09-142554>
95. Singh, G., Venkataramaraju, Y., Meher, G., Sahu, B. S., Saleem, M., & Akhter, Y. (2024). Distinct membrane perturbation effects of Catestatin and its CST-364 S variant: Insights from molecular simulations and anisotropy measurements. *Biochimica et biophysica acta. Biomembranes*, *1866*(1), 184238. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2023.184238>
96. Jean-François, F., Khemtémourian, L., Odaert, B., Castano, S., Grélard, A., Manigand, C., Bathany, K., Metz-Boutigue, M. H., & Dufourc, E. J. (2007). Variability in secondary structure of the antimicrobial peptide Cateslytin in powder, solution, DPC

- micelles and at the air-water interface. *European biophysics journal : EBJ*, 36(8), 1019–1027. <https://doi.org/10.1007/s00249-007-0169-8>
97. Jean-François, F., Desbat, B., & Dufourc, E. J. (2009). Selectivity of cateslytin for fungi: the role of acidic lipid-ergosterol membrane fluidity in antimicrobial action. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 23(11), 3692–3701. <https://doi.org/10.1096/fj.09-135574>
98. Sahu, B. S., Obbineni, J. M., Sahu, G., Allu, P. K., Subramanian, L., Sonawane, P. J., Singh, P. K., Sasi, B. K., Senapati, S., Maji, S. K., Bera, A. K., Gomathi, B. S., Mullasari, A. S., & Mahapatra, N. R. (2012). Functional genetic variants of the catecholamine-release-inhibitory peptide catestatin in an Indian population: allele-specific effects on metabolic traits. *The Journal of biological chemistry*, 287(52), 43840–43852. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.407916>
99. Mir, S. A., Zhang, K., Milic, M., Gu, Y., Rieg, T., Ziegler, M., & Vaingankar, S. M. (2016). Analysis and validation of traits associated with a single nucleotide polymorphism Gly364Ser in catestatin using humanized chromogranin A mouse models. *Journal of hypertension*, 34(1), 68–78. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000760>
100. Kiranmayi, M., Chirasani, V. R., Allu, P. K., Subramanian, L., Martelli, E. E., Sahu, B. S., Vishnuprabu, D., Kumaragurubaran, R., Sharma, S., Bodhini, D., Dixit, M., Munirajan, A. K., Khullar, M., Radha, V., Mohan, V., Mullasari, A. S., Naga Prasad, S. V., Senapati, S., & Mahapatra, N. R. (2016). Catestatin Gly364Ser Variant Alters Systemic Blood Pressure and the Risk for Hypertension in Human Populations via Endothelial Nitric Oxide Pathway. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 68(2), 334–347. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06568>
101. Wen, G., Mahata, S. K., Cadman, P., Mahata, M., Ghosh, S., Mahapatra, N. R., Rao, F., Stridsberg, M., Smith, D. W., Mahboubi, P., Schork, N. J., O'Connor, D. T., & Hamilton, B. A. (2004). Both rare and common polymorphisms contribute functional variation at CHGA, a regulator of catecholamine physiology. *American journal of human genetics*, 74(2), 197–207. <https://doi.org/10.1086/381399>

102. Choi, Y., Miura, M., Nakata, Y., Sugasawa, T., Nissato, S., Otsuki, T., Sugawara, J., Iemitsu, M., Kawakami, Y., Shimano, H., Iijima, Y., Tanaka, K., Kuno, S., Allu, P. K., Mahapatra, N. R., Maeda, S., & Takekoshi, K. (2015). A common genetic variant of the chromogranin A-derived peptide catestatin is associated with atherogenesis and hypertension in a Japanese population. *Endocrine journal*, *62*(9), 797–804. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ14-0471>
103. O'Connor, D. T., Kailasam, M. T., Kennedy, B. P., Ziegler, M. G., Yanaihara, N., & Parmer, R. J. (2002). Early decline in the catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in humans at genetic risk of hypertension. *Journal of hypertension*, *20*(7), 1335–1345. <https://doi.org/10.1097/00004872-200207000-00020>
104. Schillaci, G., De Vuono, S., & Pucci, G. (2011). An endogenous brake on the sympathetic nervous system: the emerging role of catestatin in hypertension. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)*, *12*(9), 609–612. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e328348d925>
105. O'Connor, D. T., Takiyyuddin, M. A., Printz, M. P., Dinh, T. Q., Barbosa, J. A., Rozansky, D. J., Mahata, S. K., Wu, H., Kennedy, B. P., Ziegler, M. G., Wright, F. A., Schlager, G., & Parmer, R. J. (1999). Catecholamine storage vesicle protein expression in genetic hypertension. *Blood pressure*, *8*(5-6), 285–295. <https://doi.org/10.1080/080370599439508>
106. Meng, L., Ye, X. J., Ding, W. H., Yang, Y., Di, B. B., Liu, L., & Huo, Y. (2011). Plasma catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in patients with essential hypertension. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)*, *12*(9), 643–647. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e328346c142>
107. Durakoğlugil, M. E., Ayaz, T., Kocaman, S. A., Kırbaş, A., Durakoğlugil, T., Erdoğan, T., Çetin, M., Şahin, O. Z., & Çiçek, Y. (2015). The relationship of plasma catestatin concentrations with metabolic and vascular parameters in untreated hypertensive patients: Influence on high-density lipoprotein cholesterol. *Anatolian journal of cardiology*, *15*(7), 577–585. <https://doi.org/10.5152/akd.2014.5536>
108. Kumric, M., Vrdoljak, J., Dujic, G., Supe-Domic, D., Ticinovic Kurir, T., Dujic, Z., & Bozic, J. (2022). Serum Catestatin Levels Correlate with Ambulatory Blood

- Pressure and Indices of Arterial Stiffness in Patients with Primary Hypertension. *Biomolecules*, *12*(9), 1204. <https://doi.org/10.3390/biom12091204>
109. Borovac, J. A., D'Amario, D., Bozic, J., & Glavas, D. (2020). Sympathetic nervous system activation and heart failure: Current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers. *World journal of cardiology*, *12*(8), 373–408. <https://doi.org/10.4330/wjc.v12.i8.373>
110. Salem, R. M., Cadman, P. E., Chen, Y., Rao, F., Wen, G., Hamilton, B. A., Rana, B. K., Smith, D. W., Stridsberg, M., Ward, H. J., Mahata, M., Mahata, S. K., Bowden, D. W., Hicks, P. J., Freedman, B. I., Schork, N. J., & O'Connor, D. T. (2008). Chromogranin A polymorphisms are associated with hypertensive renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, *19*(3), 600–614. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007070754>
111. Zhu, D., Xie, H., Wang, X., Liang, Y., Yu, H., & Gao, W. (2017). Catestatin-A Novel Predictor of Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *Scientific reports*, *7*, 44168. <https://doi.org/10.1038/srep44168>
112. Zhu, D., Xie, H., Wang, X., Liang, Y., Yu, H., & Gao, W. (2015). Correlation of plasma catestatin level and the prognosis of patients with acute myocardial infarction. *PloS one*, *10*(4), e0122993. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122993>
113. Wang, X., Xu, S., Liang, Y., Zhu, D., Mi, L., Wang, G., & Gao, W. (2011). Dramatic changes in catestatin are associated with hemodynamics in acute myocardial infarction. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*, *16*(4), 372–377. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2011.578260>
114. Xu, W., Yu, H., Wu, H., Li, S., Chen, B., & Gao, W. (2017). Plasma Catestatin in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Cardiology*, *136*(3), 164–169. <https://doi.org/10.1159/000448987>
115. Chen, Y., Wang, X., Yang, C., Su, X., Yang, W., Dai, Y., Han, H., Jiang, J., Lu, L., Wang, H., Chen, Q., & Jin, W. (2019). Decreased circulating catestatin levels are associated with coronary artery disease: The emerging anti-inflammatory role. *Atherosclerosis*, *281*, 78–88. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.025>
116. Rao, F., Wen, G., Gayen, J. R., Das, M., Vaingankar, S. M., Rana, B. K., Mahata, M., Kennedy, B. P., Salem, R. M., Stridsberg, M., Abel, K., Smith, D. W., Eskin, E.,

- Schork, N. J., Hamilton, B. A., Ziegler, M. G., Mahata, S. K., & O'Connor, D. T. (2007). 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*, *115*(17), 2271–2281. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628859>
117. Dev, N. B., Gayen, J. R., O'Connor, D. T., & Mahata, S. K. (2010). Chromogranin a and the autonomic system: decomposition of heart rate variability and rescue by its catestatin fragment. *Endocrinology*, *151*(6), 2760–2768. <https://doi.org/10.1210/en.2009-1110>
118. Wang, D., Liu, T., Shi, S., Li, R., Shan, Y., Huang, Y., Hu, D., & Huang, C. (2016). Chronic Administration of Catestatin Improves Autonomic Function and Exerts Cardioprotective Effects in Myocardial Infarction Rats. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, *21*(6), 526–535. <https://doi.org/10.1177/1074248416628676>
119. Dev, N. B., Mir, S. A., Gayen, J. R., Siddiqui, J. A., Mustapic, M., & Vaingankar, S. M. (2014). Cardiac electrical activity in a genomically "humanized" chromogranin a monogenic mouse model with hyperadrenergic hypertension. *Journal of cardiovascular translational research*, *7*(5), 483–493. <https://doi.org/10.1007/s12265-014-9563-7>
120. Mahapatra, N. R., O'Connor, D. T., Vaingankar, S. M., Hikim, A. P., Mahata, M., Ray, S., Staite, E., Wu, H., Gu, Y., Dalton, N., Kennedy, B. P., Ziegler, M. G., Ross, J., & Mahata, S. K. (2005). Hypertension from targeted ablation of chromogranin A can be rescued by the human ortholog. *The Journal of clinical investigation*, *115*(7), 1942–1952. <https://doi.org/10.1172/JCI24354>
121. Gayen, J. R., Gu, Y., O'Connor, D. T., & Mahata, S. K. (2009). Global disturbances in autonomic function yield cardiovascular instability and hypertension in the chromogranin a null mouse. *Endocrinology*, *150*(11), 5027–5035. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0429>
122. Avolio, E., Mahata, S. K., Mantuano, E., Mele, M., Alò, R., Facciolo, R. M., Talani, G., & Canonaco, M. (2014). Antihypertensive and neuroprotective effects of catestatin in spontaneously hypertensive rats: interaction with GABAergic transmission in amygdala

- and brainstem. *Neuroscience*, 270, 48–57.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.04.001>
123. Gaede, A. H., & Pilowsky, P. M. (2012). Catestatin, a chromogranin A-derived peptide, is sympathoinhibitory and attenuates sympathetic barosensitivity and the chemoreflex in rat CVLM. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 302(3), R365–R372.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00409.2011>
124. Gaede, A. H., & Pilowsky, P. M. (2010). Catestatin in rat RVLM is sympathoexcitatory, increases barosensitivity, and attenuates chemosensitivity and the somatosympathetic reflex. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 299(6), R1538–R1545.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00335.2010>
125. Gaede, A. H., Inglott, M. A., Farnham, M. M., & Pilowsky, P. M. (2012). Catestatin has an unexpected effect on the intrathecal actions of PACAP dramatically reducing blood pressure. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 303(7), R719–R726. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00202.2012>
126. Chu, S. Y., Peng, F., Wang, J., Liu, L., Meng, L., Zhao, J., Han, X. N., & Ding, W. H. (2020). Catestatin in defense of oxidative-stress-induced apoptosis: A novel mechanism by activating the beta2 adrenergic receptor and PKB/Akt pathway in ischemic-reperfused myocardium. *Peptides*, 123, 170200.
<https://doi.org/10.1016/j.peptides.2019.170200>
127. Mele, M., & Canonaco, M. (2014). Catestatin and orexin-A influence hamster thermic states during hibernation. *Temperature (Austin, Tex.)*, 1(1), 24–25.
<https://doi.org/10.4161/temp.29547>
128. Mele, M., Morelli, S., Fazzari, G., Avolio, E., Alò, R., Piscioneri, A., De Bartolo, L., Facciolo, R. M., & Canonaco, M. (2017). Application of the Co-culture Membrane System Pointed to a Protective Role of Catestatin on Hippocampal Plus Hypothalamic Neurons Exposed to Oxygen and Glucose Deprivation. *Molecular neurobiology*, 54(9), 7369–7381. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0240-5>

129. Mele, M., Avolio, E., Alò, R., Fazzari, G., Mahata, S. K., & Canonaco, M. (2014). Catestatin and orexin-A neuronal signals alter feeding habits in relation to hibernating states. *Neuroscience*, *269*, 331–342. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.03.065>
130. Avolio, E., Facciolo, R. M., Alò, R., Mele, M., Carelli, A., Canonaco, A., Mosciaro, L., Talani, G., Biggio, G., Sanna, E., Mahata, S. K., & Canonaco, M. (2013). Expression variations of chromogranin A and α 1,2,4 GABA(A)Rs in discrete limbic and brainstem areas rescue cardiovascular alterations. *Neuroscience research*, *77*(1-2), 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2013.07.006>
131. Angelone, T., Quintieri, A. M., Pasqua, T., Filice, E., Cantafio, P., Scavello, F., Rocca, C., Mahata, S. K., Gattuso, A., & Cerra, M. C. (2015). The NO stimulator, Catestatin, improves the Frank-Starling response in normotensive and hypertensive rat hearts. *Nitric oxide : biology and chemistry*, *50*, 10–19. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2015.07.004>
132. Fornero, S., Bassino, E., Ramella, R., Gallina, C., Mahata, S. K., Tota, B., Levi, R., Alloatti, G., & Gallo, M. P. (2014). Obligatory role for endothelial heparan sulphate proteoglycans and caveolae internalization in catestatin-dependent eNOS activation. *BioMed research international*, *2014*, 783623. <https://doi.org/10.1155/2014/783623>
133. Kennedy, B. P., Mahata, S. K., O'Connor, D. T., & Ziegler, M. G. (1998). Mechanism of cardiovascular actions of the chromogranin A fragment catestatin in vivo. *Peptides*, *19*(7), 1241–1248. [https://doi.org/10.1016/s0196-9781\(98\)00086-2](https://doi.org/10.1016/s0196-9781(98)00086-2)
134. Krüger, P. G., Mahata, S. K., & Helle, K. B. (2003). Catestatin (CgA344-364) stimulates rat mast cell release of histamine in a manner comparable to mastoparan and other cationic charged neuropeptides. *Regulatory peptides*, *114*(1), 29–35. [https://doi.org/10.1016/s0167-0115\(03\)00069-7](https://doi.org/10.1016/s0167-0115(03)00069-7)
135. Krüger, P. G., Mahata, S. K., & Helle, K. B. (2002). Catestatin (chromogranin A344-358) stimulates release of histamine from rat pleural and peritoneal mast cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *971*, 349–351. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04493.x>

136. Fung, M. M., Salem, R. M., Mehtani, P., Thomas, B., Lu, C. F., Perez, B., Rao, F., Stridsberg, M., Ziegler, M. G., Mahata, S. K., & O'Connor, D. T. (2010). Direct vasoactive effects of the chromogranin A (CHGA) peptide catestatin in humans in vivo. *Clinical and experimental hypertension (New York, N.Y. : 1993)*, *32*(5), 278–287. <https://doi.org/10.3109/10641960903265246>
137. Theurl, M., Schgoer, W., Albrecht, K., Jeschke, J., Egger, M., Beer, A. G., Vasiljevic, D., Rong, S., Wolf, A. M., Bahlmann, F. H., Patsch, J. R., Wolf, D., Schratzberger, P., Mahata, S. K., & Kirchmair, R. (2010). The neuropeptide catestatin acts as a novel angiogenic cytokine via a basic fibroblast growth factor-dependent mechanism. *Circulation research*, *107*(11), 1326–1335. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.219493>
138. Guo, X., Zhou, C., & Sun, N. (2011). The neuropeptide catestatin promotes vascular smooth muscle cell proliferation through the Ca²⁺-calcineurin-NFAT signaling pathway. *Biochemical and biophysical research communications*, *407*(4), 807–812. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.03.104>
139. Pasqua, T., Rocca, C., Spina, A., Angelone, T., & Cerra, M. C. (2019). Modulation of the coronary tone in the expanding scenario of Chromogranin-A and its derived peptides. *Future medicinal chemistry*, *11*(12), 1501–1511. <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0585>
140. Angelone, T., Quintieri, A. M., Brar, B. K., Limchaiyawat, P. T., Tota, B., Mahata, S. K., & Cerra, M. C. (2008). The antihypertensive chromogranin a peptide catestatin acts as a novel endocrine/paracrine modulator of cardiac inotropism and lusitropism. *Endocrinology*, *149*(10), 4780–4793. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0318>
141. Mazza, R., Gattuso, A., Mannarino, C., Brar, B. K., Barbieri, S. F., Tota, B., & Mahata, S. K. (2008). Catestatin (chromogranin A344-364) is a novel cardiosuppressive agent: inhibition of isoproterenol and endothelin signaling in the frog heart. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, *295*(1), H113–H122. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00172.2008>
142. Bandyopadhyay, G. K., Vu, C. U., Gentile, S., Lee, H., Biswas, N., Chi, N. W., O'Connor, D. T., & Mahata, S. K. (2012). Catestatin (chromogranin A(352-372)) and

- novel effects on mobilization of fat from adipose tissue through regulation of adrenergic and leptin signaling. *The Journal of biological chemistry*, 287(27), 23141–23151. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.335877>
143. Quintieri, A.M., Angelone, T., Filice, E., Mahata, S.K., Tota, B., Cerra, M.C. (2008). Negative inotropic and lusitropic actions of catestatin on isolated rat heart: Potential therapy for hypertensive cardiomyopathy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 44(4), 794. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2008.02.198>
144. Angelone, T., Quintieri, A. M., Pasqua, T., Gentile, S., Tota, B., Mahata, S. K., & Cerra, M. C. (2012). Phosphodiesterase type-2 and NO-dependent S-nitrosylation mediate the cardioinhibition of the antihypertensive catestatin. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 302(2), H431–H442. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00491.2011>
145. Imbrogno, S., Garofalo, F., Cerra, M. C., Mahata, S. K., & Tota, B. (2010). The catecholamine release-inhibitory peptide catestatin (chromogranin A344-363) modulates myocardial function in fish. *The Journal of experimental biology*, 213(Pt 21), 3636–3643. <https://doi.org/10.1242/jeb.045567>
146. Bassino, E., Fornero, S., Gallo, M. P., Ramella, R., Mahata, S. K., Tota, B., Levi, R., & Alloatti, G. (2011). A novel catestatin-induced antiadrenergic mechanism triggered by the endothelial PI3K-eNOS pathway in the myocardium. *Cardiovascular research*, 91(4), 617–624. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr129>
147. Bralewska, M., Biesiada, L., Grzesiak, M., Rybak-Krzyszowska, M., Huras, H., Gach, A., Pietrucha, T., & Sakowicz, A. (2021). Chromogranin A demonstrates higher expression in preeclamptic placentas than in normal pregnancy. *BMC pregnancy and childbirth*, 21(1), 680. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-04139-z>
148. Bralewska, M., Pietrucha, T., & Sakowicz, A. (2023). Reduction in CgA-Derived CST Protein Level in HTR-8/SVneo and BeWo Trophoblastic Cell Lines Caused by the Preeclamptic Environment. *International journal of molecular sciences*, 24(8), 7124. <https://doi.org/10.3390/ijms24087124>
149. Tüten, N., Güralp, O., Gök, K., Hamzaoglu, K., Oner, Y. O., Makul, M., Bulut, H., Irmak, K., Tüten, A., & Malik, E. (2022). Serum catestatin level is increased in women

- with preeclampsia. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 42(1), 55–60.
<https://doi.org/10.1080/01443615.2021.1873922>
150. Özalp, M., Yaman, H., Demir, Ö., AYTEKIN GARIP, S., ARAN, T., & OSMANAĞAOĞLU, M. A. (2021). The role of maternal serum catestatin in the evaluation of preeclampsia and fetal cardiac functions. *Turkish journal of obstetrics and gynecology*, 18(4), 272–278.
<https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2021.34946>
151. Palmrich, P., Schirwani-Hartl, N., Haberl, C., Haslinger, P., Heinzl, F., Zeisler, H., & Binder, J. (2023). Catestatin-A Potential New Therapeutic Target for Women with Preeclampsia? An Analysis of Maternal Serum Catestatin Levels in Preeclamptic Pregnancies. *Journal of clinical medicine*, 12(18), 5931.
<https://doi.org/10.3390/jcm12185931>
152. Borovac, J. A., Dogas, Z., Supe-Domic, D., Galic, T., & Bozic, J. (2019). Catestatin serum levels are increased in male patients with obstructive sleep apnea. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*, 23(2), 473–481. <https://doi.org/10.1007/s11325-018-1703-x>
153. Kim, J., Lee, S., Bhattacharjee, R., Khalyfa, A., Kheirandish-Gozal, L., & Gozal, D. (2010). Leukocyte telomere length and plasma catestatin and myeloid-related protein 8/14 concentrations in children with obstructive sleep apnea. *Chest*, 138(1), 91–99.
<https://doi.org/10.1378/chest.09-2832>
154. Simunovic, M., Supe-Domic, D., Karin, Z., Degoricija, M., Paradzik, M., Bozic, J., Unic, I., & Skrabic, V. (2019). Serum catestatin concentrations are decreased in obese children and adolescents. *Pediatric diabetes*, 20(5), 549–555.
<https://doi.org/10.1111/pedi.12825>
155. Borovac, J. A., Glavas, D., Susilovic Grabovac, Z., Supe Domic, D., D'Amario, D., & Bozic, J. (2019). Catestatin in Acutely Decompensated Heart Failure Patients: Insights from the CATSTAT-HF Study. *Journal of clinical medicine*, 8(8), 1132.
<https://doi.org/10.3390/jcm8081132>
156. Zivkovic, P. M., Matetic, A., Tadin Hadjina, I., Rusic, D., Vilovic, M., Supe-Domic, D., Borovac, J. A., Mudnic, I., Tonkic, A., & Bozic, J. (2020). Serum Catestatin

Levels and Arterial Stiffness Parameters Are Increased in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Journal of clinical medicine*, 9(3), 628.

<https://doi.org/10.3390/jcm9030628>

157. Muntjewerff, E. M., Tang, K., Lutter, L., Christoffersson, G., Nicolassen, M. J. T., Gao, H., Katkar, G. D., Das, S., Ter Beest, M., Ying, W., Ghosh, P., El Aidy, S., Oldenburg, B., van den Bogaart, G., & Mahata, S. K. (2021). Chromogranin A regulates gut permeability via the antagonistic actions of its proteolytic peptides. *Acta physiologica (Oxford, England)*, 232(2), e13655. <https://doi.org/10.1111/apha.13655>

158. Simac, P., Perkovic, D., Bozic, I., Matijas, M., Gugo, K., Martinovic, D., & Bozic, J. (2022). Serum catestatin levels in patients with rheumatoid arthritis. *Scientific reports*, 12(1), 3812. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07735-x>

159. Kljakovic-Gaspic, T., Tokic, D., Martinovic, D., Kumric, M., Supe-Domic, D., Stojanovic Stipic, S., Delic, N., Vrdoljak, J., Vilovic, M., Ticinovic Kurir, T., & Bozic, J. (2022). Prognostic Value of Catestatin in Severe COVID-19: An ICU-Based Study. *Journal of clinical medicine*, 11(15), 4496. <https://doi.org/10.3390/jcm11154496>

160. Schneider, F., Le Borgne, P., Herbrecht, J. E., Danion, F., Solis, M., Hellé, S., Betscha, C., Clere-Jehl, R., Lefebvre, F., Castelain, V., Goumon, Y., & Metz-Boutigue, M. H. (2022). Assessment of plasma Catestatin in COVID-19 reveals a hitherto unknown inflammatory activity with impact on morbidity-mortality. *Frontiers in immunology*, 13, 985472. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.985472>

161. Jerkovic, I., Kovacic, V., Ticinovic Kurir, T., Bozic, J., & Tandara, L. (2023). Serum Catestatin Level as a Stratification Assessment Tool in Non-Critical COVID-19 Patients. *International journal of environmental research and public health*, 20(2), 1136. <https://doi.org/10.3390/ijerph20021136>

162. Ying, W., Mahata, S., Bandyopadhyay, G. K., Zhou, Z., Wollam, J., Vu, J., Mayoral, R., Chi, N. W., Webster, N. J. G., Corti, A., & Mahata, S. K. (2018). Catestatin Inhibits Obesity-Induced Macrophage Infiltration and Inflammation in the Liver and Suppresses Hepatic Glucose Production, Leading to Improved Insulin Sensitivity. *Diabetes*, 67(5), 841–848. <https://doi.org/10.2337/db17-0788>

163. Bandyopadhyay, G., Tang, K., Webster, N. J. G., van den Bogaart, G., & Mahata, S. K. (2022). Catestatin induces glycogenesis by stimulating the phosphoinositide 3-kinase-AKT pathway. *Acta physiologica (Oxford, England)*, 235(1), e13775. <https://doi.org/10.1111/apha.13775>
164. Borges, R., Dominguez, N., Smith, C. B., Bandyopadhyay, G. K., O'Connor, D. T., Mahata, S. K., & Bartolomucci, A. (2013). Granins and catecholamines: functional interaction in chromaffin cells and adipose tissue. *Advances in pharmacology (San Diego, Calif.)*, 68, 93–113. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411512-5.00005-1>
165. Dasgupta, A., Bandyopadhyay, G. K., Ray, I., Bandyopadhyay, K., Chowdhury, N., De, R. K., & Mahata, S. K. (2020). Catestatin improves insulin sensitivity by attenuating endoplasmic reticulum stress: *In vivo* and *in silico* validation. *Computational and structural biotechnology journal*, 18, 464–481. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.02.005>
166. Gallo, M. P., Femminò, S., Antoniotti, S., Querio, G., Alloatti, G., & Levi, R. (2018). Catestatin Induces Glucose Uptake and GLUT4 Trafficking in Adult Rat Cardiomyocytes. *BioMed research international*, 2018, 2086109. <https://doi.org/10.1155/2018/2086109>
167. Li, D. T., Habtemichael, E. N., Julca, O., Sales, C. I., Westergaard, X. O., DeVries, S. G., Ruiz, D., Sayal, B., & Bogan, J. S. (2019). GLUT4 Storage Vesicles: Specialized Organelles for Regulated Trafficking. *The Yale journal of biology and medicine*, 92(3), 453–470.
168. Mahata, S. K., Mahata, S., Pasqua, T., Avolio, E., Tang, K., Bandyopadhyay, G., Webster, N. J. G. (2022). Catestatin regulates core bioenergetic and metabolic functions of the myocardium. *FASEB J.*, 36(S1). <https://doi.org/10.1096/fasebj.2022.36.S1.R3297>
169. Tang, K., Pasqua, T., Biswas, A., Mahata, S., Tang, J., Tang, A., Bandyopadhyay, G. K., Sinha-Hikim, A. P., Chi, N. W., Webster, N. J., Corti, A., & Mahata, S. K. (2017). Muscle injury, impaired muscle function and insulin resistance in Chromogranin A-knockout mice. *The Journal of endocrinology*, 232(2), 137–153. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0370>

170. Guest, P. C., Abdel-Halim, S. M., Gross, D. J., Clark, A., Poitout, V., Amaria, R., Ostenson, C. G., & Hutton, J. C. (2002). Proinsulin processing in the diabetic Goto-Kakizaki rat. *The Journal of endocrinology*, *175*(3), 637–647. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1750637>
171. Zalewska, E., Kmiec, P., Sobolewski, J., Koprowski, A., & Sworczak, K. (2023). Low catestatin as a risk factor for cardiovascular disease - assessment in patients with adrenal incidentalomas. *Frontiers in endocrinology*, *14*, 1198911. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1198911>
172. Ochocińska, A., Wysocka-Mincewicz, M., Świdarska, J., & Cukrowska, B. (2023). Selected Serum Markers Associated with Pathogenesis and Clinical Course of Type 1 Diabetes in Pediatric Patients-The Effect of Disease Duration. *Journal of clinical medicine*, *12*(6), 2151. <https://doi.org/10.3390/jcm12062151>
173. Kim, S. J., Tang, T., Abbott, M., Viscarra, J. A., Wang, Y., & Sul, H. S. (2016). AMPK Phosphorylates Desnutrin/ATGL and Hormone-Sensitive Lipase To Regulate Lipolysis and Fatty Acid Oxidation within Adipose Tissue. *Molecular and cellular biology*, *36*(14), 1961–1976. <https://doi.org/10.1128/MCB.00244-16>
174. Dominguez Rieg, J. A., Chirasani, V. R., Koepsell, H., Senapati, S., Mahata, S. K., & Rieg, T. (2016). Regulation of intestinal SGLT1 by catestatin in hyperleptinemic type 2 diabetic mice. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, *96*(1), 98–111. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2015.129>
175. Mohseni, S., Emtenani, S., Emtenani, S., & Asoodeh, A. (2014). Antioxidant properties of a human neuropeptide and its protective effect on free radical-induced DNA damage. *Journal of peptide science : an official publication of the European Peptide Society*, *20*(6), 429–437. <https://doi.org/10.1002/psc.2634>
176. Mele, M., Iachetta, G., Alò, R., Avolio, E., Fazzari, G., Carelli, A., Laforgia, V., & Canonaco, M. (2016). Catestatin and GABA(A)R related feeding habits rely on dopamine, ghrelin plus leptin neuroreceptor expression variations. *Physiology & behavior*, *157*, 225–230. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.02.015>
177. Luketin, M., Mizdrak, M., Boric-Skaro, D., Martinovic, D., Tokic, D., Vilovic, M., Supe-Domic, D., Ticinovic Kurir, T., & Bozic, J. (2021). Plasma Catestatin Levels and

- Advanced Glycation End Products in Patients on Hemodialysis. *Biomolecules*, *11*(3), 456. <https://doi.org/10.3390/biom11030456>
178. Sun, H., Xian, W., Geng, L., Li, E., Peng, Z., & Tian, J. (2017). Increased plasma level of catestatin might be associated with poor prognosis in hemodialysis patients. *International urology and nephrology*, *49*(6), 1063–1069. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1528-8>
179. Tinti, F., Lai, S., Noce, A., Rotondi, S., Marrone, G., Mazzaferro, S., Di Daniele, N., & Mitterhofer, A. P. (2021). Chronic Kidney Disease as a Systemic Inflammatory Syndrome: Update on Mechanisms Involved and Potential Treatment. *Life (Basel, Switzerland)*, *11*(5), 419. <https://doi.org/10.3390/life11050419>
180. Bandyopadhyay, G. K., & Mahata, S. K. (2017). Chromogranin A Regulation of Obesity and Peripheral Insulin Sensitivity. *Frontiers in endocrinology*, *8*, 20. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00020>
181. Picó, C., Palou, M., Pomar, C. A., Rodríguez, A. M., & Palou, A. (2022). Leptin as a key regulator of the adipose organ. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, *23*(1), 13–30. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09687-5>
182. Scavello, F., Mutschler, A., Hellé, S., Schneider, F., Chasserot-Golaz, S., Strub, J. M., Cianferani, S., Haikel, Y., & Metz-Boutigue, M. H. (2021). Catestatin in innate immunity and Cateslytin-derived peptides against superbugs. *Scientific reports*, *11*(1), 15615. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94749-6>
183. Muntjewerff, E. M., Dunkel, G., Nicolassen, M. J. T., Mahata, S. K., & van den Bogaart, G. (2018). Catestatin as a Target for Treatment of Inflammatory Diseases. *Frontiers in immunology*, *9*, 2199. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02199>
184. Eissa, N., Hussein, H., Mesgna, R., Bonin, S., Hendy, G. N., Metz-Boutigue, M. H., Bernstein, C. N., & Ghia, J. E. (2018). Catestatin Regulates Epithelial Cell Dynamics to Improve Intestinal Inflammation. *Vaccines*, *6*(4), 67. <https://doi.org/10.3390/vaccines6040067>
185. Mahata, S. K., & Corti, A. (2019). Chromogranin A and its fragments in cardiovascular, immunometabolic, and cancer regulation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1455*(1), 34–58. <https://doi.org/10.1111/nyas.14249>

186. Rabbi, M. F., Labis, B., Metz-Boutigue, M. H., Bernstein, C. N., & Ghia, J. E. (2014). Catestatin decreases macrophage function in two mouse models of experimental colitis. *Biochemical pharmacology*, *89*(3), 386–398. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.03.003>
187. Egger, M., Beer, A. G., Theurl, M., Schgoer, W., Hotter, B., Tatarczyk, T., Vasiljevic, D., Frauscher, S., Marksteiner, J., Patsch, J. R., Schratzberger, P., Djanani, A. M., Mahata, S. K., & Kirchmair, R. (2008). Monocyte migration: a novel effect and signaling pathways of catestatin. *European journal of pharmacology*, *598*(1-3), 104–111. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.09.016>
188. Rabbi, M. F., Eissa, N., Munyaka, P. M., Kermarrec, L., Elgazzar, O., Khafipour, E., Bernstein, C. N., & Ghia, J. E. (2017). Reactivation of Intestinal Inflammation Is Suppressed by Catestatin in a Murine Model of Colitis *via* M1 Macrophages and Not the Gut Microbiota. *Frontiers in immunology*, *8*, 985. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00985>
189. Jitpean, S., Stridsberg, M., Pettersson, A., Höglund, O. V., Holst, B. S., & Hagman, R. (2015). Decreased plasma Chromogranin A361-372 (Catestatin) but not Chromogranin A17-38 (Vasostatin) in female dogs with bacterial uterine infection (pyometra). *BMC veterinary research*, *11*, 14. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0328-6>
190. Aung, G., Niyonsaba, F., Ushio, H., Hoq, M. I., Ikeda, S., Ogawa, H., & Okumura, K. (2011). A neuroendocrine antimicrobial peptide, catestatin, stimulates interleukin-8 production from human keratinocytes via activation of mitogen-activated protein kinases. *Journal of dermatological science*, *61*(2), 142–144. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2010.11.006>
191. Hoq, M. I., Niyonsaba, F., Ushio, H., Aung, G., Okumura, K., & Ogawa, H. (2011). Human catestatin enhances migration and proliferation of normal human epidermal keratinocytes. *Journal of dermatological science*, *64*(2), 108–118. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2011.08.001>
192. Zhang, D., Shooshtarizadeh, P., Laventie, B. J., Colin, D. A., Chich, J. F., Vidic, J., de Barry, J., Chasserot-Golaz, S., Delalande, F., Van Dorsselaer, A., Schneider, F.,

- Helle, K., Aunis, D., Prévost, G., & Metz-Boutigue, M. H. (2009). Two chromogranin a-derived peptides induce calcium entry in human neutrophils by calmodulin-regulated calcium independent phospholipase A2. *PloS one*, *4*(2), e4501. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004501>
193. Rabbi, M. F., Munyaka, P. M., Eissa, N., Metz-Boutigue, M. H., Khafipour, E., & Ghia, J. E. (2017). Human Catestatin Alters Gut Microbiota Composition in Mice. *Frontiers in microbiology*, *7*, 2151. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.02151>
194. González-Dávila, P., Schwalbe, M., Danewalia, A., Wardenaar, R., Dalile, B., Verbeke, K., Mahata, S. K., & El Aidy, S. (2022). Gut microbiota transplantation drives the adoptive transfer of colonic genotype-phenotype characteristics between mice lacking catestatin and their wild type counterparts. *Gut microbes*, *14*(1), 2081476. <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2081476>
195. Prommegger, R., Ensinger, C., Adlassnig, C., Vaingankar, S., Mahata, S. K., Marksteiner, J., & Margreiter, R. (2004). Catestatin--a novel neuropeptide in carcinoid tumors of the appendix. *Anticancer research*, *24*(1), 311–316.
196. Akaddar, A., Doderer-Lang, C., Marzahn, M. R., Delalande, F., Mousli, M., Helle, K., Van Dorsselaer, A., Aunis, D., Dunn, B. M., Metz-Boutigue, M. H., & Candolfi, E. (2010). Catestatin, an endogenous chromogranin A-derived peptide, inhibits in vitro growth of *Plasmodium falciparum*. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, *67*(6), 1005–1015. <https://doi.org/10.1007/s00018-009-0235-8>
197. Mancino, D., Kharouf, N., Scavello, F., Hellé, S., Salloum-Yared, F., Mutschler, A., Mathieu, E., Lavallo, P., Metz-Boutigue, M. H., & Haïkel, Y. (2022). The Catestatin-Derived Peptides Are New Actors to Fight the Development of Oral Candidosis. *International journal of molecular sciences*, *23*(4), 2066. <https://doi.org/10.3390/ijms23042066>
198. Briolat, J., Wu, S. D., Mahata, S. K., Gonthier, B., Bagnard, D., Chasserot-Golaz, S., Helle, K. B., Aunis, D., & Metz-Boutigue, M. H. (2005). New antimicrobial activity for the catecholamine release-inhibitory peptide from chromogranin A. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, *62*(3), 377–385. <https://doi.org/10.1007/s00018-004-4461-9>

199. Alam, M. J., Gupta, R., Mahapatra, N. R., & Goswami, S. K. (2020). Catestatin reverses the hypertrophic effects of norepinephrine in H9c2 cardiac myoblasts by modulating the adrenergic signaling. *Molecular and cellular biochemistry*, 464(1-2), 205–219. <https://doi.org/10.1007/s11010-019-03661-1>
200. Ding, L., Zheng, Q. Q., Li, Y., Chen, X. Y., Chen, R., Wang, X. R., Gong, Y. S., & Fan, X. F. (2016). [Role of catestatin in 2K1C-induced renal hypertension in rats and the underlying mechanism] [in Chinese]. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.*, 32(3), 214-218. doi:10.13459/j.cnki.cjap.2016.03.006
201. Дунаєва І.П., Біловол О.М. (2023). Значення катестатину в діагностиці серцево-судинних і метаболічних розладів у коморбідних пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Міжнародний ендокринологічний журнал*, 19(4), 319–324. doi: 10.22141/2224-0721.19.4.2023.1293
202. Penna, C., Alloatti, G., Gallo, M. P., Cerra, M. C., Levi, R., Tullio, F., Bassino, E., Dolgetta, S., Mahata, S. K., Tota, B., & Pagliaro, P. (2010). Catestatin improves post-ischemic left ventricular function and decreases ischemia/reperfusion injury in heart. *Cellular and molecular neurobiology*, 30(8), 1171–1179. <https://doi.org/10.1007/s10571-010-9598-5>
203. Bassino, E., Fornero, S., Gallo, M. P., Gallina, C., Femminò, S., Levi, R., Tota, B., & Alloatti, G. (2015). Catestatin exerts direct protective effects on rat cardiomyocytes undergoing ischemia/reperfusion by stimulating PI3K-Akt-GSK3 β pathway and preserving mitochondrial membrane potential. *PloS one*, 10(3), e0119790. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119790>
204. Fornero, S., Bassino, E., Gallo, M. P., Ramella, R., Levi, R., & Alloatti, G. (2012). Endothelium dependent cardiovascular effects of the Chromogranin A-derived peptides Vasostatin-1 and Catestatin. *Current medicinal chemistry*, 19(24), 4059–4067. <https://doi.org/10.2174/092986712802429984>
205. Liao, F., Zheng, Y., Cai, J., Fan, J., Wang, J., Yang, J., Cui, Q., Xu, G., Tang, C., & Geng, B. (2015). Catestatin attenuates endoplasmic reticulum induced cell apoptosis by activation type 2 muscarinic acetylcholine receptor in cardiac ischemia/reperfusion. *Scientific reports*, 5, 16590. <https://doi.org/10.1038/srep16590>

206. Perrelli, M. G., Tullio, F., Angotti, C., Cerra, M. C., Angelone, T., Tota, B., Alloatti, G., Penna, C., & Pagliaro, P. (2013). Catestatin reduces myocardial ischaemia/reperfusion injury: involvement of PI3K/Akt, PKCs, mitochondrial KATP channels and ROS signalling. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*, *465*(7), 1031–1040. <https://doi.org/10.1007/s00424-013-1217-0>
207. Brar, B. K., Helgeland, E., Mahata, S. K., Zhang, K., O'Connor, D. T., Helle, K. B., & Jonassen, A. K. (2010). Human catestatin peptides differentially regulate infarct size in the ischemic-reperfused rat heart. *Regulatory peptides*, *165*(1), 63–70. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2010.07.153>
208. Qiu, Z., Fan, Y., Wang, Z., Huang, F., Li, Z., Sun, Z., Hua, S., Jin, W., & Chen, Y. (2023). Catestatin Protects Against Diastolic Dysfunction by Attenuating Mitochondrial Reactive Oxygen Species Generation. *Journal of the American Heart Association*, *12*(9), e029470. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.029470>
209. Lener, D., Noflatscher, M., Kirchmair, E., Bauer, A., Holfeld, J., Gollmann-Tepeköylü, C., Kirchmair, R., & Theurl, M. (2023). The angiogenic neuropeptide catestatin exerts beneficial effects on human coronary vascular cells and cardiomyocytes. *Peptides*, *168*, 171077. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2023.171077>
210. Meng, L., Wang, J., Ding, W. H., Han, P., Yang, Y., Qi, L. T., & Zhang, B. W. (2013). Plasma catestatin level in patients with acute myocardial infarction and its correlation with ventricular remodelling. *Postgraduate medical journal*, *89*(1050), 193–196. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2012-131060>
211. Liu, L., Ding, W., Zhao, F., Shi, L., Pang, Y., & Tang, C. (2013). Plasma levels and potential roles of catestatin in patients with coronary heart disease. *Scandinavian cardiovascular journal* : *SCJ*, *47*(4), 217–224. <https://doi.org/10.3109/14017431.2013.794951>
212. Ji, L., Pei, Z. Q., Ma, D. F., Zhang, J., Su, J. S., Gao, X. D., Xue, W. Z., Chen, X. P., & Wang, W. S. (2012). [Prognostic value of circulating catestatin levels for in-hospital heart failure in patients with acute myocardial infarction] [in Chinese]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, *40*(11), 914–919.

213. Topal, D., Boyraz, B., Akgümüş, A., Peker, T., Yılmaz, M., Ağca, F. V., Kanat, S., Aydın, Ö., Arslan, B. (2019). Evaluation of plasma catestatin levels in patient with coronary slow flow. *The European Research Journal*, 5(3), 522–528. <https://doi.org/10.18621/eurj.372631>
214. Xu, W., Yu, H., Li, W., Gao, W., Guo, L., & Wang, G. (2016). Plasma Catestatin: A Useful Biomarker for Coronary Collateral Development with Chronic Myocardial Ischemia. *PloS one*, 11(6), e0149062. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149062>
215. Burneikaitė, G., Shkolnik, E., Purnaitė, R., Zuoženė, G., Petrauskienė, B., Misonis, N., Kazėnaitė, E., Laucevičius, A., Smih, F., Rouet, P., & Čelutkienė, J. (2023). The association of catestatin and endocan with the effects of cardiac shock wave therapy: Biomarker sub-study of the randomized, sham procedure-controlled trial. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 10, 1004574. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1004574>
216. Zhu, D., Wang, F., Yu, H., Mi, L., & Gao, W. (2011). Catestatin is useful in detecting patients with stage B heart failure. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*, 16(8), 691–697. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2011.629058>
217. Pei, Z., Ma, D., Ji, L., Zhang, J., Su, J., Xue, W., Chen, X., & Wang, W. (2014). Usefulness of catestatin to predict malignant arrhythmia in patients with acute myocardial infarction. *Peptides*, 55, 131–135. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.02.016>
218. Borovac, J. A., Glavas, D., Susilovic Grabovac, Z., Supe Domic, D., Stanisic, L., D'Amario, D., Kwok, C. S., & Bozic, J. (2020). Circulating sST2 and catestatin levels in patients with acute worsening of heart failure: a report from the CATSTAT-HF study. *ESC heart failure*, 7(5), 2818–2828. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12882>
219. Liu, L., Ding, W., Li, R., Ye, X., Zhao, J., Jiang, J., Meng, L., Wang, J., Chu, S., Han, X., & Peng, F. (2013). Plasma levels and diagnostic value of catestatin in patients with heart failure. *Peptides*, 46, 20–25. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.05.003>
220. Höglund, K., Häggström, J., Höglund, O. V., Stridsberg, M., Tidholm, A., & Ljungvall, I. (2020). The chromogranin A-derived peptides catestatin and vasostatin in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Acta veterinaria Scandinavica*, 62(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s13028-020-00541-3>

221. Wołowiec, Ł., Rogowicz, D., Banach, J., Gilewski, W., Sinkiewicz, W., & Grzešk, G. (2020). Catestatin as a New Prognostic Marker in Stable Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction in Two-Year Follow-Up. *Disease markers*, 2020, 8847211. <https://doi.org/10.1155/2020/8847211>
222. Chen, H., Liu, D., Ge, L., Wang, T., Ma, Z., Han, Y., Duan, Y., Xu, X., Liu, W., Yuan, J., Liu, J., Li, R., & Du, R. (2019). Catestatin prevents endothelial inflammation and promotes thrombus resolution in acute pulmonary embolism in mice. *Bioscience reports*, 39(11), BSR20192236. <https://doi.org/10.1042/BSR20192236>
223. Izci, S., Acar, E., & Inanir, M. (2020). Plasma catestatin level predicts sPESI score and mortality in acute pulmonary embolism. *Archives of medical sciences. Atherosclerotic diseases*, 5, e49–e56. <https://doi.org/10.5114/amsad.2020.95562>
224. Saruta, J., Tsukinoki, K., Sasaguri, K., Ishii, H., Yasuda, M., Osamura, Y. R., Watanabe, Y., & Sato, S. (2005). Expression and localization of chromogranin A gene and protein in human submandibular gland. *Cells, tissues, organs*, 180(4), 237–244. <https://doi.org/10.1159/000088939>
225. Lee, T., Shimizu, T., Iijima, M., Obinata, K., Yamashiro, Y., & Nagasawa, S. (2006). Evaluation of psychosomatic stress in children by measuring salivary chromogranin A. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 95(8), 935–939. <https://doi.org/10.1080/08035250500538940>
226. Srithunyarat, T., Hagman, R., Höglund, O. V., Olsson, U., Stridsberg, M., Jitpean, S., Lagerstedt, A. S., & Pettersson, A. (2017). Catestatin and vasostatin concentrations in healthy dogs. *Acta veterinaria Scandinavica*, 59(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s13028-016-0274-8>
227. Tsigelny, I. F., Kouznetsova, V. L., Biswas, N., Mahata, S. K., & O'Connor, D. T. (2013). Development of a pharmacophore model for the catecholamine release-inhibitory peptide catestatin: virtual screening and functional testing identify novel small molecule therapeutics of hypertension. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 21(18), 5855–5869. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.07.008>
228. Biswas, N., Gayen, J., Mahata, M., Su, Y., Mahata, S. K., & O'Connor, D. T. (2012). Novel peptide isomer strategy for stable inhibition of catecholamine release:

- application to hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 60(6), 1552–1559.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.202127>
229. Ng, H. H., Shen, M., Samuel, C. S., Schlossmann, J., & Bennett, R. G. (2019). Relaxin and extracellular matrix remodeling: Mechanisms and signaling pathways. *Molecular and cellular endocrinology*, 487, 59–65.
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.01.015>
230. Hossain, M. A., & Wade, J. D. (2010). The roles of the A- and B-chains of human relaxin-2 and -3 on their biological activity. *Current protein & peptide science*, 11(8), 719–724. <https://doi.org/10.2174/138920310794557736>
231. Hossain, M. A., Rosengren, K. J., Samuel, C. S., Shabanpoor, F., Chan, L. J., Bathgate, R. A., & Wade, J. D. (2011). The minimal active structure of human relaxin-2. *The Journal of biological chemistry*, 286(43), 37555–37565.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M111.282194>
232. Hisaw, F. L. (1929). The Corpus Luteum Hormone. I. Experimental relaxation of the pelvic ligament of the guinea pig. *Physiological Zoology*, 2(1), 59–79.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1086/physzool.2.1.30151063>.
233. Hisaw, F. L. (1926). Experimental relaxation of the pubic ligament of the guinea pig. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 23, 661–663.
234. Weiss G. (1989). Relaxin in the male. *Biology of reproduction*, 40(2), 197–200.
<https://doi.org/10.1095/biolreprod40.2.197>
235. Winslow, J. W., Shih, A., Bourell, J. H., Weiss, G., Reed, B., Stults, J. T., & Goldsmith, L. T. (1992). Human seminal relaxin is a product of the same gene as human luteal relaxin. *Endocrinology*, 130(5), 2660–2668.
<https://doi.org/10.1210/endo.130.5.1572287>
236. Schott, S., Reisenauer, C., & Busch, C. (2014). Presence of relaxin-2, oxytocin and their receptors in uterosacral ligaments of pre-menopausal patients with and without pelvic organ prolapse. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 93(10), 991–996.
<https://doi.org/10.1111/aogs.12462>
237. Miah, A. G., Salma, U., Takagi, Y., Kohsaka, T., Hamano, K. I., & Tsujii, H. (2008). Effects of relaxin and IGF-I on capacitation, acrosome reaction, cholesterol efflux

- and utilization of labeled and unlabeled glucose in porcine spermatozoa. *Reproductive medicine and biology*, 7(1), 29–36. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0578.2007.00198.x>
238. Wolf, J. M., Cameron, K. L., Clifton, K. B., & Owens, B. D. (2013). Serum relaxin levels in young athletic men are comparable with those in women. *Orthopedics*, 36(2), 128–131. <https://doi.org/10.3928/01477447-20130122-06>
239. Dragoo, J. L., Castillo, T. N., Braun, H. J., Ridley, B. A., Kennedy, A. C., & Golish, S. R. (2011). Prospective correlation between serum relaxin concentration and anterior cruciate ligament tears among elite collegiate female athletes. *The American journal of sports medicine*, 39(10), 2175–2180. <https://doi.org/10.1177/0363546511413378>
240. Owens, B. D., Cameron, K. L., Clifton, K. B., Svoboda, S. J., & Wolf, J. M. (2016). Association Between Serum Relaxin and Subsequent Shoulder Instability. *Orthopedics*, 39(4), e724–e728. <https://doi.org/10.3928/01477447-20160421-01>
241. Nonhoff, J., Ricke-Hoch, M., Mueller, M., Stapel, B., Pfeffer, T., Kasten, M., Scherr, M., von Kaisenberg, C., Bauersachs, J., Haghikia, A., & Hilfiker-Kleiner, D. (2017). Serelaxin treatment promotes adaptive hypertrophy but does not prevent heart failure in experimental peripartum cardiomyopathy. *Cardiovascular research*, 113(6), 598–608. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw245>
242. Rehfeldt, M., Sparwasser, A., Funk, E., Köhrle, J., & Bergmann, A. (2017). Quantification of Relaxin-2 Connecting Peptide (Pro-RLX2) in Human Blood Samples. *The journal of applied laboratory medicine*, 2(3), 322–334. <https://doi.org/10.1373/jalm.2017.023069>
243. Krüger, S., Graf, J., Merx, M. W., Stickel, T., Kunz, D., Hanrath, P., & Janssens, U. (2004). Relaxin kinetics during dynamic exercise in patients with chronic heart failure. *European journal of internal medicine*, 15(1), 54–56. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2003.11.009>
244. Anumba, D. O., El Gelany, S., Elliott, S. L., & Li, T. C. (2009). Serum relaxin levels are reduced in pregnant women with a history of recurrent miscarriage, and correlate with maternal uterine artery Doppler indices in first trimester. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 147(1), 41–45. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.07.008>

245. Bryant, G. D., Panter, M. E., & Stelmasiak, T. (1975). Immunoreactive relaxin in human serum during the menstrual cycle. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *41*(06), 1065–1069. <https://doi.org/10.1210/jcem-41-6-1065>
246. Nose-Ogura, S., Yoshino, O., Yamada-Nomoto, K., Nakamura, M., Harada, M., Dohi, M., Okuwaki, T., Osuga, Y., Kawahara, T., & Saito, S. (2017). Oral contraceptive therapy reduces serum relaxin-2 in elite female athletes. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, *43*(3), 530–535. <https://doi.org/10.1111/jog.13226>
247. Casey, E., Anderson, T., Wideman, L., Shofer, F.F., Shultz, S.J. (2018). Optimal Paradigms for Measuring Peak Serum Relaxin in Eumenorrhic, Active Females. *Reproductive Medicine International*, *1*, 006. <https://doi.org/10.23937/rmi-2017/1710006>
248. Dragoo, J. L., Castillo, T. N., Korotkova, T. A., Kennedy, A. C., Kim, H. J., & Stewart, D. R. (2011). Trends in serum relaxin concentration among elite collegiate female athletes. *International journal of women's health*, *3*, 19–24. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S14188>
249. Binder, C., Simon, A., Binder, L., Hagemann, T., Schulz, M., Emons, G., Trümper, L., & Einspanier, A. (2004). Elevated concentrations of serum relaxin are associated with metastatic disease in breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*, *87*(2), 157–166. <https://doi.org/10.1023/B:BREA.0000041622.30169.16>
250. Giordano, N., Papakostas, P., Lucani, B., Amendola, A., Cipolli, F., Agate, V. M., Battisti, E., Martini, G., & Nuti, R. (2005). Serum relaxin in systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*, *32*(11), 2164–2166.
251. Martin, B., Romero, G., & Salama, G. (2019). Cardioprotective actions of relaxin. *Molecular and cellular endocrinology*, *487*, 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.12.016>
252. Sarwar, M., Du, X. J., Dschietzig, T. B., & Summers, R. J. (2017). The actions of relaxin on the human cardiovascular system. *British journal of pharmacology*, *174*(10), 933–949. <https://doi.org/10.1111/bph.13523>
253. Jelinic, M., Marshall, S. A., Leo, C. H., Parry, L. J., & Tare, M. (2019). From pregnancy to cardiovascular disease: Lessons from relaxin-deficient animals to

- understand relaxin actions in the vascular system. *Microcirculation (New York, N.Y. : 1994)*, 26(2), e12464. <https://doi.org/10.1111/micc.12464>
254. Lian, X., Beer-Hammer, S., König, G. M., Kostenis, E., Nürnberg, B., & Gollasch, M. (2018). RXFP1 Receptor Activation by Relaxin-2 Induces Vascular Relaxation in Mice via a G α 2-Protein/PI3K β / γ /Nitric Oxide-Coupled Pathway. *Frontiers in physiology*, 9, 1234. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01234>
255. Leo, C. H., Ng, H. H., Marshall, S. A., Jelinic, M., Rupasinghe, T., Qin, C., Roessner, U., Ritchie, R. H., Tare, M., & Parry, L. J. (2020). Relaxin reduces endothelium-derived vasoconstriction in hypertension: Revealing new therapeutic insights. *British journal of pharmacology*, 177(1), 217–233. <https://doi.org/10.1111/bph.14858>
256. Ng, H. H., Leo, C. H., Prakoso, D., Qin, C., Ritchie, R. H., & Parry, L. J. (2017). Serelaxin treatment reverses vascular dysfunction and left ventricular hypertrophy in a mouse model of Type 1 diabetes. *Scientific reports*, 7, 39604. <https://doi.org/10.1038/srep39604>
257. Ng, H. H., Leo, C. H., Parry, L. J., & Ritchie, R. H. (2018). Relaxin as a Therapeutic Target for the Cardiovascular Complications of Diabetes. *Frontiers in pharmacology*, 9, 501. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00501>
258. Tiyerili, V., Beiert, T., Schatten, H., Camara, B., Jehle, J., Schrickel, J. W., Nickenig, G., & Andrié, R. P. (2016). Anti-atherosclerotic effects of serelaxin in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*, 251, 430–437. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.008>
259. Sasser, J. M., Cunningham, M. W., Jr, & Baylis, C. (2014). Serelaxin reduces oxidative stress and asymmetric dimethylarginine in angiotensin II-induced hypertension. *American journal of physiology. Renal physiology*, 307(12), F1355–F1362. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00407.2014>
260. Dschietzig, T., Brecht, A., Bartsch, C., Baumann, G., Stangl, K., & Alexiou, K. (2012). Relaxin improves TNF- α -induced endothelial dysfunction: the role of glucocorticoid receptor and phosphatidylinositol 3-kinase signalling. *Cardiovascular research*, 95(1), 97–107. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs149>

261. Gao, L., Liu, Y., Wang, Y., Chen, W., Yang, K., Li, J., Lv, B., Zhang, X., Chi, J., Liu, N., Yin, X., & Zhang, X. (2019). H2 relaxin ameliorates angiotensin II-induced endothelial dysfunction through inhibition of excessive mitochondrial fission. *Biochemical and biophysical research communications*, *512*(4), 799–805. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.03.112>
262. Snowdon, V. K., Lachlan, N. J., Hoy, A. M., Hadoke, P. W., Semple, S. I., Patel, D., Mungall, W., Kendall, T. J., Thomson, A., Lennen, R. J., Jansen, M. A., Moran, C. M., Pellicoro, A., Ramachandran, P., Shaw, I., Aucott, R. L., Severin, T., Saini, R., Pak, J., Yates, D., ... Fallowfield, J. A. (2017). Serelaxin as a potential treatment for renal dysfunction in cirrhosis: Preclinical evaluation and results of a randomized phase 2 trial. *PLoS medicine*, *14*(2), e1002248. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002248>
263. Brecht, A., Bartsch, C., Baumann, G., Stangl, K., & Dschietzig, T. (2011). Relaxin inhibits early steps in vascular inflammation. *Regulatory peptides*, *166*(1-3), 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2010.09.001>
264. Beiert, T., Knappe, V., Tiyerili, V., Stöckigt, F., Effelsberg, V., Linhart, M., Steinmetz, M., Klein, S., Schierwagen, R., Trebicka, J., Roell, W., Nickenig, G., Schrickel, J. W., & Andrié, R. P. (2018). Chronic lower-dose relaxin administration protects from arrhythmia in experimental myocardial infarction due to anti-inflammatory and anti-fibrotic properties. *International journal of cardiology*, *250*, 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.09.017>
265. Xu, Q., Chakravorty, A., Bathgate, R. A., Dart, A. M., & Du, X. J. (2010). Relaxin therapy reverses large artery remodeling and improves arterial compliance in senescent spontaneously hypertensive rats. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, *55*(5), 1260–1266. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.149369>
266. Papoutsis, K., Kapelouzou, A., Tsilimigras, D. I., Patelis, N., Kouvelos, G., Schizas, D., Karavokyros, I., & Georgopoulos, S. (2018). Associations between serum relaxin 2, aneurysm formation/size and severity of atherosclerosis: a preliminary prospective analysis. *Acta pharmacologica Sinica*, *39*(7), 1243–1248. <https://doi.org/10.1038/aps.2018.8>

267. Papoutsis, K., Kapelouzou, A., Georgiopoulos, G., Kontogiannis, C., Kourek, C., Mylonas, K. S., Patelis, N., Cokkinos, D. V., Karavokyros, I., & Georgopoulos, S. (2020). Tissue-specific relaxin-2 is differentially associated with the presence/size of an arterial aneurysm and the severity of atherosclerotic disease in humans. *Acta pharmacologica Sinica*, *41*(6), 745–752. <https://doi.org/10.1038/s41401-019-0350-5>
268. Bitto, A., Irrera, N., Minutoli, L., Calò, M., Lo Cascio, P., Caccia, P., Pizzino, G., Pallio, G., Micali, A., Vaccaro, M., Saitta, A., Squadrito, F., & Altavilla, D. (2013). Relaxin improves multiple markers of wound healing and ameliorates the disturbed healing pattern of genetically diabetic mice. *Clinical science (London, England : 1979)*, *125*(12), 575–585. <https://doi.org/10.1042/CS20130105>
269. Bonner, J. S., Lantier, L., Hocking, K. M., Kang, L., Owolabi, M., James, F. D., Bracy, D. P., Brophy, C. M., & Wasserman, D. H. (2013). Relaxin treatment reverses insulin resistance in mice fed a high-fat diet. *Diabetes*, *62*(9), 3251–3260. <https://doi.org/10.2337/db13-0033>
270. Teerlink, J. R., Cotter, G., Davison, B. A., Felker, G. M., Filippatos, G., Greenberg, B. H., Ponikowski, P., Unemori, E., Voors, A. A., Adams, K. F., Jr, Dorobantu, M. I., Grinfeld, L. R., Jondeau, G., Marmor, A., Masip, J., Pang, P. S., Werdan, K., Teichman, S. L., Trapani, A., Bush, C. A., ... RELAXin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) Investigators (2013). Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, *381*(9860), 29–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61855-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61855-8)
271. Metra, M., Teerlink, J. R., Cotter, G., Davison, B. A., Felker, G. M., Filippatos, G., Greenberg, B. H., Pang, P. S., Ponikowski, P., Voors, A. A., Adams, K. F., Anker, S. D., Arias-Mendoza, A., Avendaño, P., Bacal, F., Böhm, M., Bortman, G., Cleland, J. G. F., Cohen-Solal, A., Crespo-Leiro, M. G., ... RELAX-AHF-2 Committees Investigators (2019). Effects of Serelaxin in Patients with Acute Heart Failure. *The New England journal of medicine*, *381*(8), 716–726. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801291>
272. Ponikowski, P., Mitrovic, V., Ruda, M., Fernandez, A., Voors, A. A., Vishnevsky, A., Cotter, G., Milo, O., Laessing, U., Zhang, Y., Dahlke, M., Zymlinski, R., & Metra, M. (2014). A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study to assess

haemodynamic effects of serelaxin in patients with acute heart failure. *European heart journal*, 35(7), 431–441. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh459>

273. Kobalava, Z., Villevalde, S., Kotovskaya, Y., Hinrichsen, H., Petersen-Sylla, M., Zaehringer, A., Pang, Y., Rajman, I., Canadi, J., Dahlke, M., Lloyd, P., & Halabi, A. (2015). Pharmacokinetics of serelaxin in patients with hepatic impairment: a single-dose, open-label, parallel group study. *British journal of clinical pharmacology*, 79(6), 937–945. <https://doi.org/10.1111/bcp.12572>

274. Gifford, F. J., Dunne, P. D. J., Weir, G., Ireland, H., Graham, C., Tuck, S., Hayes, P. C., & Fallowfield, J. A. (2020). A phase 2 randomised controlled trial of serelaxin to lower portal pressure in cirrhosis (STOPP). *Trials*, 21(1), 260. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-4203-9>

275. Papadopoulos, D. P., Makris, T., Perrea, D., Zerva, K., Tsioufis, C., Faselis, C., & Papademetriou, V. (2014). Apelin and relaxin plasma levels in young healthy offspring of patients with essential hypertension. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 16(3), 198–201. <https://doi.org/10.1111/jch.12260>

276. Gedikli, O., Yilmaz, H., Kiris, A., Karaman, K., Ozturk, S., Baykan, M., Ucar, U., Durmus, I., Karahan, C., & Celik, S. (2009). Circulating levels of relaxin and its relation to cardiovascular function in patients with hypertension. *Blood pressure*, 18(1-2), 68–73. <https://doi.org/10.1080/08037050902864086>

277. Papadopoulos, D. P., Mourouzis, I., Faselis, C., Perrea, D., Makris, T., Tsioufis, C., & Papademetriou, V. (2013). Masked hypertension and atherogenesis: the impact of apelin and relaxin plasma levels. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 15(5), 333–336. <https://doi.org/10.1111/jch.12075>

278. Sanidas, E., Tsakalis, K., Papadopoulos, D. P., Zerva, K., Velliou, M., Perrea, D., Mantzourani, M., Iliopoulos, D., & Barbetseas, J. (2019). The impact of apelin and relaxin plasma levels in masked hypertension and white coat hypertension. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 21(1), 48–52. <https://doi.org/10.1111/jch.13449>

279. Ogunleye, O., Campo, B., Herrera, D., Post Uiterweer, E. D., & Conrad, K. P. (2017). Relaxin confers cytotrophoblast protection from hypoxia-reoxygenation injury through the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt/protein kinase B cell survival

- pathway. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 312(4), R559–R568. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00306.2016>
280. Astuti, Y., Nakabayashi, K., Deguchi, M., Ebina, Y., & Yamada, H. (2015). Human recombinant H2 relaxin induces AKT and GSK3 β phosphorylation and HTR-8/SVneo cell proliferation. *The Kobe journal of medical sciences*, 61(1), E1–E8.
281. Bani, D., Nistri, S., Quattrone, S., Bigazzi, M., & Sacchi, T. B. (2001). Relaxin causes changes of the liver. In vivo studies in rats. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*, 33(3), 175–180. <https://doi.org/10.1055/s-2001-14935>
282. Wang, P., Li, H. W., Wang, Y. P., Chen, H., & Zhang, P. (2009). Effects of recombinant human relaxin upon proliferation of cardiac fibroblast and synthesis of collagen under high glucose condition. *Journal of endocrinological investigation*, 32(3), 242–247. <https://doi.org/10.1007/BF03346460>
283. Singh, S., Simpson, R. L., & Bennett, R. G. (2015). Relaxin activates peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) through a pathway involving PPAR γ coactivator 1 α (PGC1 α). *The Journal of biological chemistry*, 290(2), 950–959. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.589325>
284. Dschietzig, T. B., Krause-Relle, K., Hennequin, M., von Websky, K., Rahnenführer, J., Ruppert, J., Grön, H. J., Armbruster, F. P., Bathgate, R. A., Aschenbach, J. R., Forssmann, W. G., & Hocher, B. (2015). Relaxin-2 does not ameliorate nephropathy in an experimental model of type-1 diabetes. *Kidney & blood pressure research*, 40(1), 77–88. <https://doi.org/10.1159/000368484>
285. Wong, S. E., Samuel, C. S., Kelly, D. J., Zhang, Y., Becker, G. J., & Hewitson, T. D. (2013). The anti-fibrotic hormone relaxin is not reno-protective, despite being active, in an experimental model of type 1 diabetes. *Protein and peptide letters*, 20(9), 1029–1038. <https://doi.org/10.2174/0929866511320090009>
286. Aragón-Herrera, A., Feijóo-Bandín, S., Rodríguez-Penas, D., Roselló-Lletí, E., Portolés, M., Rivera, M., Bigazzi, M., Bani, D., Gualillo, O., González-Juanatey, J. R., & Lago, F. (2018). Relaxin activates AMPK-AKT signaling and increases glucose uptake

- by cultured cardiomyocytes. *Endocrine*, *60*(1), 103–111. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1534-3>
287. Whittaker, P. G., Edwards, J. R., Randolph, C., Büllesbach, E. E., Schwabe, C., & Steinetz, B. G. (2003). Abnormal relaxin secretion during pregnancy in women with type 1 diabetes. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, *228*(1), 33–40. <https://doi.org/10.1177/153537020322800104>
288. Alonso Lopez, Y., Dereke, J., Landin-Olsson, M., Strevens, H., Nilsson, C., & Hillman, M. (2017). Plasma levels of relaxin-2 are higher and correlated to C-peptide levels in early gestational diabetes mellitus. *Endocrine*, *57*(3), 545–547. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1354-x>
289. Schöndorf, T., Lübben, G., Hoopmann, M., Borchert, M., Forst, T., Hohberg, C., Löbig, M., Armbruster, F. P., Roth, W., Grabellus, M., & Pfützner, A. (2007). Relaxin expression correlates significantly with serum fibrinogen variation in response to antidiabetic treatment in women with type 2 diabetes mellitus. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, *23*(6), 356–360. <https://doi.org/10.1080/09513590701447998>
290. Zaman, I., Swaminathan, R., Brackenridge, A., Sankaralingam, A., McGowan, B. (2014). Assessment of relaxin levels in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Endocrine Abstracts. 16th European Congress of Endocrinology; (Poland, Wroclaw 2014)*, *35*, 377. doi: <https://doi.org/10.1530/endoabs.35.P377>.
291. Gao, X., Li, H., Wang, P., & Chen, H. (2018). Decreased Serum Relaxin-2 Is Correlated with Impaired Islet β -Cell Function in Patients with Unstable Angina and Abnormal Glucose Metabolism. *International heart journal*, *59*(2), 272–278. <https://doi.org/10.1536/ihj.17-082>
292. Aragón-Herrera, A., Feijóo-Bandín, S., Abella, V., Álvarez, L., Roselló-Lletí, E., Portolés, M., Tarazón, E., Bigazzi, M., Bani, D., Gualillo, O., González-Juanatey, J. R., & Lago, F. (2019). Serelaxin (recombinant human relaxin-2) treatment affects the endogenous synthesis of long chain poly-unsaturated fatty acids and induces substantial alterations of lipidome and metabolome profiles in rat cardiac tissue. *Pharmacological research*, *144*, 51–65. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.04.009>

293. Aragón-Herrera, A., Feijóo-Bandín, S., Moraña-Fernández, S., Anido-Varela, L., Roselló-Lletí, E., Portolés, M., Tarazón, E., Lage, R., Moscoso, I., Barral, L., Bani, D., Bigazzi, M., Gualillo, O., González-Juanatey, J. R., & Lago, F. (2021). Relaxin has beneficial effects on liver lipidome and metabolic enzymes. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *35*(7), e21737. <https://doi.org/10.1096/fj.202002620RR>
294. Hu, Y., Hu, F. B., & Manson, J. E. (2019). Marine Omega-3 Supplementation and Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials Involving 127 477 Participants. *Journal of the American Heart Association*, *8*(19), e013543. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013543>
295. Harris, W. S., Tintle, N. L., Imamura, F., Qian, F., Korat, A. V. A., Marklund, M., Djoussé, L., Bassett, J. K., Carmichael, P. H., Chen, Y. Y., Hirakawa, Y., Küpers, L. K., Laguzzi, F., Lankinen, M., Murphy, R. A., Samieri, C., Senn, M. K., Shi, P., Virtanen, J. K., Brouwer, I. A., ... Fatty Acids and Outcomes Research Consortium (FORCE) (2021). Blood n-3 fatty acid levels and total and cause-specific mortality from 17 prospective studies. *Nature communications*, *12*(1), 2329. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22370-2>
296. Hausman, G. J., Poulos, S. P., Richardson, R. L., Barb, C. R., Andacht, T., Kirk, H. C., & Mynatt, R. L. (2006). Secreted proteins and genes in fetal and neonatal pig adipose tissue and stromal-vascular cells. *Journal of animal science*, *84*(7), 1666–1681. <https://doi.org/10.2527/jas.2005-539>
297. Munro, J., Skrobot, O., Sanyoura, M., Kay, V., Susce, M. T., Glaser, P. E., de Leon, J., Blakemore, A. I., & Arranz, M. J. (2012). Relaxin polymorphisms associated with metabolic disturbance in patients treated with antipsychotics. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, *26*(3), 374–379. <https://doi.org/10.1177/0269881111408965>
298. McGowan, B. M., Minnion, J. S., Murphy, K. G., White, N. E., Roy, D., Stanley, S. A., Dhillo, W. S., Gardiner, J. V., Ghatei, M. A., & Bloom, S. R. (2010). Central and peripheral administration of human relaxin-2 to adult male rats inhibits food

- intake. *Diabetes, obesity & metabolism*, 12(12), 1090–1096.
<https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01302.x>
299. Calvez, J., de Ávila, C., Guèvremont, G., & Timofeeva, E. (2016). Sex-Specific Effects of Chronic Administration of Relaxin-3 on Food Intake, Body Weight and the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Rats. *Journal of neuroendocrinology*, 28(12), 10.1111/jne.12439. <https://doi.org/10.1111/jne.12439>
300. Yamamoto, H., Shimokawa, H., Haga, T., Fukui, Y., Iguchi, K., Unno, K., Hoshino, M., & Takeda, A. (2014). The expression of relaxin-3 in adipose tissue and its effects on adipogenesis. *Protein and peptide letters*, 21(6), 517–522.
<https://doi.org/10.2174/0929866520666131217101424>
301. Cruzat, V., Macedo Rogero, M., Noel Keane, K., Curi, R., & Newsholme, P. (2018). Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation. *Nutrients*, 10(11), 1564. <https://doi.org/10.3390/nu10111564>
302. Borst P. (2020). The malate-aspartate shuttle (Borst cycle): How it started and developed into a major metabolic pathway. *IUBMB life*, 72(11), 2241–2259.
<https://doi.org/10.1002/iub.2367>
303. Pavlova, N. N., Hui, S., Ghergurovich, J. M., Fan, J., Intlekofer, A. M., White, R. M., Rabinowitz, J. D., Thompson, C. B., & Zhang, J. (2018). As Extracellular Glutamine Levels Decline, Asparagine Becomes an Essential Amino Acid. *Cell metabolism*, 27(2), 428–438.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.12.006>
304. Zhang, J., Fan, J., Venneti, S., Cross, J. R., Takagi, T., Bhinder, B., Djaballah, H., Kanai, M., Cheng, E. H., Judkins, A. R., Pawel, B., Baggs, J., Cherry, S., Rabinowitz, J. D., & Thompson, C. B. (2014). Asparagine plays a critical role in regulating cellular adaptation to glutamine depletion. *Molecular cell*, 56(2), 205–218.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.08.018>
305. Nistri, S., Fiorillo, C., Becatti, M., & Bani, D. (2020). Human Relaxin-2 (Serelaxin) Attenuates Oxidative Stress in Cardiac Muscle Cells Exposed In Vitro to Hypoxia-Reoxygenation. Evidence for the Involvement of Reduced Glutathione Up-Regulation. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 9(9), 774.
<https://doi.org/10.3390/antiox9090774>

306. Waza, A. A., Hamid, Z., Bhat, S. A., Shah, N. U. D., Bhat, M., & Ganai, B. (2018). Relaxin protects cardiomyocytes against hypoxia-induced damage in in-vitro conditions: Involvement of Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Life sciences*, *213*, 25–31. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.08.059>
307. Wei, X., Yang, Y., Jiang, Y. J., Lei, J. M., Guo, J. W., & Xiao, H. (2018). Relaxin ameliorates high glucose-induced cardiomyocyte hypertrophy and apoptosis via the Notch1 pathway. *Experimental and therapeutic medicine*, *15*(1), 691–698. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5448>
308. Warbrick, I., & Rabkin, S. W. (2019). Effect of the peptides Relaxin, Neuregulin, Ghrelin and Glucagon-like peptide-1, on cardiomyocyte factors involved in the molecular mechanisms leading to diastolic dysfunction and/or heart failure with preserved ejection fraction. *Peptides*, *111*, 33–41. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.05.009>
309. Damp, J., Givertz, M. M., Semigran, M., Alharethi, R., Ewald, G., Felker, G. M., Bozkurt, B., Boehmer, J., Haythe, J., Skopicki, H., Hanley-Yanez, K., Pisarcik, J., Halder, I., Gorcsan, J., 3rd, Rana, S., Arany, Z., Fett, J. D., McNamara, D. M., & IPAC Investigators (2016). Relaxin-2 and Soluble Flt1 Levels in Peripartum Cardiomyopathy: Results of the Multicenter IPAC Study. *JACC. Heart failure*, *4*(5), 380–388. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.01.004>
310. Shuai, X. X., Meng, Y. D., Lu, Y. X., Su, G. H., Tao, X. F., Han, J., Xu, S. D., & Luo, P. (2016). Relaxin-2 improves diastolic function of pressure-overloaded rats via phospholamban by activating Akt. *International journal of cardiology*, *218*, 305–311. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.05.011>
311. Miró, Ò., Herrero-Puente, P., Prieto, B., García-García, M., García-Hernández, P., Martín-Sánchez, F. J., Jacob, J., Ríos, J., Romero, R., Gil, V., Gayat, É., Llorens, P., & Mebazaa, A. (2018). The subset of patients with acute heart failure able to secrete relaxin-2 at pregnancy concentrations could have a longer survival: a pilot study. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*, *23*(6), 573–579. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2018.1463564>
312. Fisher, C., Berry, C., Blue, L., Morton, J. J., & McMurray, J. (2003). N-terminal pro B type natriuretic peptide, but not the new putative cardiac hormone relaxin, predicts

- prognosis in patients with chronic heart failure. *Heart (British Cardiac Society)*, 89(8), 879–881. <https://doi.org/10.1136/heart.89.8.879>
313. Xie, J., Chen, Y., Li, L., & Zhang, S. (2015). H2 relaxin expression and its effect on clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(3), 4420–4424.
314. Han, L., Luo, J., Bai, S., Jia, Y., Chen, X., Zhao, Y., Chen, L., Zhu, X., Li, Y., Jiang, Y., Li, X., Yang, M., Li, D., Teng, X., & Qi, Y. (2017). Combined Assessment of Relaxin and B-Type Natriuretic Peptide Improves Diagnostic Value in Patients With Congestive Heart Failure. *The American journal of the medical sciences*, 354(5), 480–485. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.07.002>
315. Devarakonda, T., & Salloum, F. N. (2018). Heart Disease and Relaxin: New Actions for an Old Hormone. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 29(5), 338–348. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.02.008>
316. Zhou, H., Qu, X., Gao, Z., Zheng, G., Lin, J., Su, L., Huang, Z., Li, H., & Huang, W. (2016). Relaxin Level in Patients With Atrial Fibrillation and Association with Heart Failure Occurrence: A STROBE Compliant Article. *Medicine*, 95(21), e3664. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003664>
317. Qu, X., Chen, L., Sun, L., Chen, C., Gao, Z., Huang, W., & Zhou, H. (2019). Serum relaxin level predicts recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *Heart and vessels*, 34(9), 1543–1551. <https://doi.org/10.1007/s00380-019-01386-1>
318. Aragón-Herrera, A., Couselo-Seijas, M., Feijóo-Bandín, S., Anido-Varela, L., Moraña-Fernández, S., Tarazón, E., Roselló-Lletí, E., Portolés, M., Martínez-Sande, J. L., García-Seara, J., Álvarez, E., González-Juanatey, J. R., Rodríguez-Mañero, M., Eiras, S., & Lago, F. (2022). Relaxin-2 plasma levels in atrial fibrillation are linked to inflammation and oxidative stress markers. *Scientific reports*, 12(1), 22287. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26836-1>
319. Sassoli, C., Chellini, F., Pini, A., Tani, A., Nistri, S., Nosi, D., Zecchi-Orlandini, S., Bani, D., & Formigli, L. (2013). Relaxin prevents cardiac fibroblast-myofibroblast

- transition via notch-1-mediated inhibition of TGF- β /Smad3 signaling. *PloS one*, 8(5), e63896. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063896>
320. Li, Y., Tan, G., Liu, J., Ke, X., Shen, Y., Huang, J., Hu, G., Xiang, T., & Yang, Y. (2019). The Role of Relaxin-2 in Tissue Remodeling of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *American journal of rhinology & allergy*, 33(5), 490–499. <https://doi.org/10.1177/1945892419843828>
321. Cernaro, V., Medici, M. A., Bianco, F., Santoro, D., Lacquaniti, A., Romeo, A., Lucisano, S., Buemi, A., & Buemi, M. (2017). Opposite actions of urotensin II and relaxin-2 on cellular expression of fibronectin in renal fibrosis: A preliminary experimental study. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 44(10), 1069–1071. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12798>
322. Grampp, S., & Goppelt-Struebe, M. (2018). Receptor-independent modulation of TGF- β -induced pro-fibrotic pathways by relaxin-2 in human primary tubular epithelial cells. *Cell and tissue research*, 374(3), 619–627. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2904-0>
323. Dahlke, M., Halabi, A., Canadi, J., Tsubouchi, C., Machineni, S., & Pang, Y. (2016). Pharmacokinetics of serelaxin in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease requiring hemodialysis: A single-dose, open-label, parallel-group study. *Journal of clinical pharmacology*, 56(4), 474–483. <https://doi.org/10.1002/jcph.607>
324. Seibold, J. R., Korn, J. H., Simms, R., Clements, P. J., Moreland, L. W., Mayes, M. D., Furst, D. E., Rothfield, N., Steen, V., Weisman, M., Collier, D., Wigley, F. M., Merkel, P. A., Csuka, M. E., Hsu, V., Rocco, S., Erikson, M., Hannigan, J., Harkonen, W. S., & Sanders, M. E. (2000). Recombinant human relaxin in the treatment of scleroderma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine*, 132(11), 871–879. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-11-200006060-00004>
325. Seibold, J. R., Clements, P. J., Furst, D. E., Mayes, M. D., McCloskey, D. A., Moreland, L. W., White, B., Wigley, F. M., Rocco, S., Erikson, M., Hannigan, J. F.,

- Sanders, M. E., & Amento, E. P. (1998). Safety and pharmacokinetics of recombinant human relaxin in systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*, *25*(2), 302–307.
326. Khanna, D., Clements, P. J., Furst, D. E., Korn, J. H., Ellman, M., Rothfield, N., Wigley, F. M., Moreland, L. W., Silver, R., Kim, Y. H., Steen, V. D., Firestein, G. S., Kavanaugh, A. F., Weisman, M., Mayes, M. D., Collier, D., Csuka, M. E., Simms, R., Merkel, P. A., Medsger, T. A., Jr, ... Relaxin Investigators and the Scleroderma Clinical Trials Consortium (2009). Recombinant human relaxin in the treatment of systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism*, *60*(4), 1102–1111. <https://doi.org/10.1002/art.24380>
327. Sonaglia, F., Milia, P., Caserio, M., Bigazzi, B., Bigazzi, B., Ricotta, S., Bani, D., & Bigazzi, M. (2013). Efficacy and safety of oral porcine relaxin (pRLX) in adjunct to physical exercise in the treatment of peripheral arterial disease (PAD). *Italian journal of anatomy and embryology = Archivio italiano di anatomia ed embriologia*, *118*(1 Suppl), 84–91.
328. Dschietzig, T., Teichman, S., Unemori, E., Wood, S., Boehmer, J., Richter, C., Baumann, G., & Stangl, K. (2009). Intravenous recombinant human relaxin in compensated heart failure: a safety, tolerability, and pharmacodynamic trial. *Journal of cardiac failure*, *15*(3), 182–190. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.01.008>
329. Sato, N., Takahashi, W., Hirayama, A., Ajioka, M., Takahashi, N., Okishige, K., Wang, X., Maki, A., Maruyama, H., Ebinger, U., Yamaguchi, M., Pang, Y., Matsumoto, H., & Kawana, M. (2015). Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Phase II Study of Serelaxin in Japanese Patients With Acute Heart Failure. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, *79*(6), 1237–1247. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0227>
330. Teerlink, J. R., Metra, M., Felker, G. M., Ponikowski, P., Voors, A. A., Weatherley, B. D., Marmor, A., Katz, A., Grzybowski, J., Unemori, E., Teichman, S. L., & Cotter, G. (2009). Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb

- study. *Lancet* (London, England), 373(9673), 1429–1439. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60622-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60622-X)
331. Dschietzig T. B. (2019). Relaxin-2 for heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): Rationale for future clinical trials. *Molecular and cellular endocrinology*, 487, 54–58. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.01.013>
332. Асоціація кардіологів України. (2017). Клінічна настанова «Артеріальна гіпертензія». С. 185.
333. American Diabetes Association (2021). Standards of Medical Care in Diabetes-2021 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical diabetes : a publication of the American Diabetes Association*, 39(1), 14–43. <https://doi.org/10.2337/cd21-as01>.
334. American Diabetes Association (2022). Standards of Medical Care in Diabetes-2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical diabetes : a publication of the American Diabetes Association*, 40(1), 10–38. doi: 10.2337/cd22-as01.
335. World Health Organization (1995). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 854, 1-452.
336. World Health Organization. Noncommunicable Diseases and Mental Health Cluster (2020). WHO STEPS Surveillance Manual: the WHO STEPwise approach to noncommunicable disease risk factor surveillance. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/ncds/ncd-surveillance/steps/steps-manual.pdf?sfvrsn=c281673d_5. Accessed 02 May 2023.
337. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group (2013) KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international*, 3(1), 1–150. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73>
338. Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F. A., Foster, E., Goldstein, S. A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M. H., Rietzschel, E. R., Rudski, L., Spencer, K. T., Tsang, W., & Voigt, J. U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European

- Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 28(1), 1–39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
339. Ware, J. E., Kosinski, M., Keller, S. D. (1994) SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User`s Manual. *Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Center*. 1–190.
340. Pintalhão, M., Castro-Chaves, P., Vasques-Novoa, F., Gonçalves, F., Mendonça, L., Fontes-Carvalho, R., Lourenço, P., Almeida, P., Leite-Moreira, A., & Bettencourt, P. (2017). Relaxin serum levels in acute heart failure are associated with pulmonary hypertension and right heart overload. *European journal of heart failure*, 19(2), 218–225. <https://doi.org/10.1002/ejhf.611>
341. Kupari, M., Mikkola, T. S., Turto, H., & Lommi, J. (2005). Is the pregnancy hormone relaxin an important player in human heart failure?. *European journal of heart failure*, 7(2), 195–198. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2004.07.010>
342. Yildiz, M., Esenboğa, K., & Oktay, A. A. (2020). Hypertension and diabetes mellitus: highlights of a complex relationship. *Current opinion in cardiology*, 35(4), 397–404. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000748>
343. Lv, J., Liu, Y., Yan, Y., Sun, D., Fan, L., Guo, Y., Fernandez, C., Bazzano, L., He, J., Li, S., Chen, W., & Zhang, T. (2023). Relationship Between Left Ventricular Hypertrophy and Diabetes Is Likely Bidirectional: A Temporality Analysis. *Journal of the American Heart Association*, 12(6), e028219. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.028219>
344. Mancusi, C., Izzo, R., di Gioia, G., Losi, M. A., Barbato, E., & Morisco, C. (2020). Insulin Resistance the Hinge Between Hypertension and Type 2 Diabetes. *High blood pressure & cardiovascular prevention : the official journal of the Italian Society of Hypertension*, 27(6), 515–526. <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00408-8>
345. Arija, V., Villalobos, F., Pedret, R., Vinuesa, A., Jovani, D., Pascual, G., & Basora, J. (2018). Physical activity, cardiovascular health, quality of life and blood pressure control in hypertensive subjects: randomized clinical trial. *Health and quality of life outcomes*, 16(1), 184. <https://doi.org/10.1186/s12955-018-1008-6>

346. Li, J., Yu, J., Chen, X., Quan, X., & Zhou, L. (2018). Correlations between health-promoting lifestyle and health-related quality of life among elderly people with hypertension in Hengyang, Hunan, China. *Medicine*, *97*(25), e10937. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010937>
347. Tous-Espelosín, M., Gorostegi-Anduaga, I., Corres, P., Martínez-Aguirre-Betolaza, A., & Maldonado-Martín, S. (2020). Impact on Health-Related Quality of Life after Different Aerobic Exercise Programs in Physically Inactive Adults with Overweight/Obesity and Primary Hypertension: Data from the EXERDIET-HTA Study. *International journal of environmental research and public health*, *17*(24), 9349. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249349>
348. Diosdado Figueiredo M. (2021). Calidad de vida en el varón con hipertensión arterial [Quality of life in men with arterial hypertension.]. *Revista española de salud pública*, *95*, e202109110.
349. Snarska, K., Chorąży, M., Szczepański, M., Wojewódzka-Żeleznikowicz, M., & Ładny, J. R. (2020). Quality of Life of Patients with Arterial Hypertension. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, *56*(9), 459. <https://doi.org/10.3390/medicina56090459>
350. Kawecka-Jaszcz, K., Kłoczek, M. (2016). The expectancy and quality of life in hypertension. *Postępy Nauk Medycznych (Progress in Medicine)*, *XXIX*(9), 682–687.
351. Stranges, S., & Donahue, R. P. (2015). Health-related quality of life and risk of hypertension in the community: prospective results from the Western New York Health Study. *Journal of hypertension*, *33*(4), 720–726. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000465>
352. Katsi, V., Kallistratos, M. S., Kontoangelos, K., Sakkas, P., Souliotis, K., Tsioufis, C., Nihoyannopoulos, P., Papadimitriou, G. N., & Tousoulis, D. (2017). Arterial Hypertension and Health-Related Quality of Life. *Frontiers in psychiatry*, *8*, 270. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00270>
353. Velázquez-López, L., Alva-Santana, D., Ocaña-Patiño, A., Peña, J. E., & Goycochea-Robles, M. V. (2023). Increased body fat, physical inactivity, and hypertension are associated with poor quality of life in patients with type 2 diabetes. Mayor grasa corporal, inactividad física e hipertensión arterial se asocian a una pobre

- calidad de vida en pacientes con diabetes tipo 2. *Cirugia y cirujanos*, 91(2), 171–178. <https://doi.org/10.24875/CIRU.21000441>
354. Banegas, J. R., López-García, E., Graciani, A., Guallar-Castillón, P., Gutierrez-Fisac, J. L., Alonso, J., & Rodríguez-Artalejo, F. (2007). Relationship between obesity, hypertension and diabetes, and health-related quality of life among the elderly. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 14(3), 456–462. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3280803f29>
355. Sharma, S., Mohan, U., Singh, S. K., Deori, T. J., & Misra, A. K. (2021). Quality of life of type 2 diabetes mellitus patients attending a tertiary care hospital of Northern India: A cross sectional study. *Journal of family medicine and primary care*, 10(5), 1938–1944. https://doi.org/10.4103/jfmmpc.jfmmpc_1743_20
356. Shah, S., Abbas, G., Aslam, A., Randhawa, F. A., Khan, F. U., Khurram, H., Chand, U. R., Butt, M. H., Mallhi, T. H., & Khan, Y. H. (2023). Assessment of health-related quality of life among patients with obesity, hypertension and type 2 diabetes mellitus and its relationship with multimorbidity. *PloS one*, 18(8), e0289502. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0289502>
357. Martínez Solano, J., Santos Mateo, J. J., Sánchez-Más, J., Sánchez, J., Asensio López, M. C., & Pascual Figal, D. (2016). Relaxin Concentrations in Acute Heart Failure Patients: Kinetics and Clinical Determinants. *Revista espanola de cardiologia (English ed.)*, 69(12), 1230–1232. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.09.007>
358. Herrero-Puente, P., Prieto-García, B., García-García, M., Llorens, P., Martín-Sánchez, F. J., Jacob, J., Mebazaa, A., Mueller, C., Maisel, A. S., Gil, V., García-Hernandez, P., & Miró, Ò. (2017). The relationship of circulating relaxin-2 concentrations with short-term prognosis in patients with acute heart failure: the RELAHF study. *European journal of heart failure*, 19(9), 1205–1209. <https://doi.org/10.1002/ejhf.875>
359. Topal, D., Mutluer, F. O., Akgumus, A., Er, F., Demir, M., & Tenekecioglu, E. (2022). Plasma catestatin importance and correlation in patients with dipper and non-

- dipper hypertension patients. *Medicine Science*, *11*(4), 1402–1408. <https://doi.org/10.5455/medscience.2022.08.191>
360. Kumric, M., Dujic, G., Vrdoljak, J., Svagusa, K., Kurir, T. T., Supe-Domic, D., Dujic, Z., & Bozic, J. (2023). CBD supplementation reduces arterial blood pressure via modulation of the sympatho-chromaffin system: A substudy from the HYPER-H21-4 trial. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, *160*, 114387. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114387>
361. Korzh, O., Krasnokutskiy, S., & Pankova, O. (2019). Improving the drug compliance of hypertensive patients in primary care: importance of health education and self-management. *Archives of Balkan Medical Union*, *54*(3), 497–502.
362. Wolf, J. M., Scher, D. L., Etchill, E. W., Scott, F., Williams, A. E., Delaronde, S., & King, K. B. (2014). Relationship of relaxin hormone and thumb carpometacarpal joint arthritis. *Clinical orthopaedics and related research*, *472*(4), 1130–1137. <https://doi.org/10.1007/s11999-013-2960-4>
363. Samuel, C. S., Royce, S. G., Hewitson, T. D., Denton, K. M., Cooney, T. E., & Bennett, R. G. (2017). Anti-fibrotic actions of relaxin. *British journal of pharmacology*, *174*(10), 962–976. <https://doi.org/10.1111/bph.13529>
364. Bonanno, A., Riccobono, L., Bonsignore, M. R., Lo Bue, A., Salvaggio, A., Insalaco, G., & Marrone, O. (2016). Relaxin in Obstructive Sleep Apnea: Relationship with Blood Pressure and Inflammatory Mediators. *Respiration; international review of thoracic diseases*, *91*(1), 56–62. <https://doi.org/10.1159/000443182>
365. Zhang, X., Zhu, M., Zhao, M., Chen, W., Fu, Y., Liu, Y., Liu, W., Zhang, B., Yin, X., & Bai, B. (2013). The plasma levels of relaxin-2 and relaxin-3 in patients with diabetes. *Clinical biochemistry*, *46*(16-17), 1713–1716. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.08.007>
366. Steinetz, B. G., Whitaker, P. G., & Edwards, J. R. (1992). Maternal relaxin concentrations in diabetic pregnancy. *Lancet (London, England)*, *340*(8822), 752–755. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92295-q](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92295-q)
367. Narita, K., Hoshide, S., & Kario, K. (2023). Comparison of Ambulatory and Home Blood Pressure Variability for Cardiovascular Prognosis and Biomarkers. *Hypertension*

- (Dallas, Tex. : 1979), 80(12), 2547–2555.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.20897>
368. Szepietowska, B., Gorska, M., & Szelachowska, M. (2008). Plasma relaxin concentration is related to beta-cell function and insulin sensitivity in women with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*, 79(3), e1–e3.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.10.017>
369. Fahed, G., Aoun, L., Bou Zerdan, M., Allam, S., Bou Zerdan, M., Bouferraa, Y., & Assi, H. I. (2022). Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *International journal of molecular sciences*, 23(2), 786.
<https://doi.org/10.3390/ijms23020786>
370. Hingorjo, M. R., Qureshi, M. A., & Mehdi, A. (2012). Neck circumference as a useful marker of obesity: a comparison with body mass index and waist circumference. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 62(1), 36–40.
371. Kamarli Altun, H., & Suna, G. (2022). Is Neck Circumference Related to Other Anthropometric Measurements and Biochemical Parameters in Type 2 Diabetes?. *Cureus*, 14(10), e30750. <https://doi.org/10.7759/cureus.30750>
372. Ross, R., Neeland, I. J., Yamashita, S., Shai, I., Seidell, J., Magni, P., Santos, R. D., Arsenault, B., Cuevas, A., Hu, F. B., Griffin, B. A., Zambon, A., Barter, P., Fruchart, J. C., Eckel, R. H., Matsuzawa, Y., & Després, J. P. (2020). Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nature reviews. Endocrinology*, 16(3), 177–189.
<https://doi.org/10.1038/s41574-019-0310-7>
373. Mousapour, P., Barzin, M., Valizadeh, M., Mahdavi, M., Hadaegh, F., Azizi, F., & Hosseinpanah, F. (2021). Wrist circumference as a novel predictor of transition from metabolically healthy to unhealthy phenotype in overweight/obese adults: a gender-stratified 15.5-year follow-up. *BMC public health*, 21(1), 2276.
<https://doi.org/10.1186/s12889-021-12371-7>
374. Vogel, I., Thorsen, P., Hundborg, H. H., & Uldbjerg, N. (2006). Prediction of preterm delivery using changes in serum relaxin in low risk pregnancies. *European*

- journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 128(1-2), 113–118. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2005.11.002>
375. Kristiansson, P., Svärdsudd, K., & von Schoultz, B. (1996). Serum relaxin, symphyseal pain, and back pain during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 175(5), 1342–1347. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(96\)70052-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(96)70052-2)
376. Gray, N., Picone, G., Sloan, F., & Yashkin, A. (2015). Relation between BMI and diabetes mellitus and its complications among US older adults. *Southern medical journal*, 108(1), 29–36. <https://doi.org/10.14423/SMJ.00000000000000214>
377. Kumrić, M., Borovac, J. A., Kurir, T. T., & Božić, J. (2021). Clinical Implications of Uric Acid in Heart Failure: A Comprehensive Review. *Life (Basel, Switzerland)*, 11(1), 53. <https://doi.org/10.3390/life11010053>
378. Borghi, C., & Cicero, A. F. G. (2017). Serum Uric Acid and Cardiometabolic Disease: Another Brick in the Wall?. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 69(6), 1011–1013. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09081>
379. Katic, J., Jurisic, Z., Kumric, M., Borovac, J. A., Anic, A., Breskovic, T., Supedomic, D., & Bozic, J. (2023). Serum Catestatin Concentrations Are Increased in Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of cardiovascular development and disease*, 10(2), 85. <https://doi.org/10.3390/jcdd10020085>
380. Srithunyarat, T., Höglund, O. V., Hagman, R., Olsson, U., Stridsberg, M., Lagerstedt, A. S., & Pettersson, A. (2016). Catestatin, vasostatin, cortisol, temperature, heart rate, respiratory rate, scores of the short form of the Glasgow composite measure pain scale and visual analog scale for stress and pain behavior in dogs before and after ovariohysterectomy. *BMC research notes*, 9, 381. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2193-1>
381. Srithunyarat, T., Hagman, R., Höglund, O. V., Stridsberg, M., Olsson, U., Hanson, J., Nonthakotr, C., Lagerstedt, A. S., & Pettersson, A. (2017). Catestatin, vasostatin, cortisol, and pain assessments in dogs suffering from traumatic bone fractures. *BMC research notes*, 10(1), 129. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2450-y>
382. Li, Y., Song, Y., Dang, W., Guo, L., & Xu, W. (2020). The associations between anxiety/depression and plasma chromogranin A among healthy workers: Results from

- EHOP study. *Journal of occupational health*, 62(1), e12113. <https://doi.org/10.1002/1348-9585.12113>
383. Liu, X., Dang, W., Liu, H., Song, Y., Li, Y., & Xu, W. (2022). Associations between chronic work stress and plasma chromogranin A/catestatin among healthy workers. *Journal of occupational health*, 64(1), e12321. <https://doi.org/10.1002/1348-9585.12321>
384. Fahlman, Å., Lindsjö, J., Bergvall, U. A., Ågren, E. O., Norling, T. A., Stridsberg, M., Kjellander, P., & Höglund, O. (2021). Measurement of catestatin and vasostatin in wild boar *Sus scrofa* captured in a corral trap. *BMC research notes*, 14(1), 337. <https://doi.org/10.1186/s13104-021-05742-1>
385. Xu, W. X., Fan, Y. Y., Song, Y., Liu, X., Liu, H., & Guo, L. J. (2022). Prognostic differences of catestatin among young and elderly patients with acute myocardial infarction. *World journal of emergency medicine*, 13(3), 169–174. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2022.055>
386. Peng, F., Chu, S., Ding, W., Liu, L., Zhao, J., Cui, X., Li, R., & Wang, J. (2016). The predictive value of plasma catestatin for all-cause and cardiac deaths in chronic heart failure patients. *Peptides*, 86, 112–117. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2016.10.007>
387. Xu, Y., Yu, Q., & Liu, Y. (2018). Serum relaxin-2 as a novel biomarker for prostate cancer. *British journal of biomedical science*, 75(3), 145–148. <https://doi.org/10.1080/09674845.2018.1424499>
388. Ren, P., Yu, Z. T., Xiu, L., Wang, M., & Liu, H. M. (2013). Elevated serum levels of human relaxin-2 in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *World journal of gastroenterology*, 19(15), 2412–2418. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i15.2412>
389. Pan, H. Z., Dong, A. B., Wang, L., Tan, S. S., Yang, Q., Tong, X. Y., Liang, J., & Wang, J. R. (2013). Significance of relaxin-2 expression in hepatocellular carcinoma: relation with clinicopathological parameters. *European review for medical and pharmacological sciences*, 17(8), 1095–1101.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ***Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:***

1. Панкова О.А., Корж О.М. Значення катестатину та релаксину-2 у діагностиці ремоделювання міокарда в пацієнтів із гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. *Український терапевтичний журнал*. 2023. № 4. С. 24–32. <http://doi.org/10.30978/UTJ2023-4-24> (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготовлено статтю до друку) Scopus
2. Панкова О.А., Корж О.М. Взаємозв'язки параметрів домашнього моніторингу артеріального тиску та рівнів катестатину і релаксину-2 у плазмі крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2023. №2Б. С. 103–110. <http://doi.org/internalmed2023.02b.103> (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготовлено статтю до друку)
3. Панкова О.А., Корж О.М. Роль катестатину і релаксину-2 у діагностиці гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу: результати спостереження упродовж 12 місяців. *Health and Education*. 2023. № 4. С. 49–57. <https://doi.org/10.32782/health-2023.4.8> (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготовлено статтю до друку)
4. Pankova O., Korzh O. Prognostic significance of catestatin in patients with primary hypertension and type 2 diabetes mellitus. *ScienceRise: Medical Science*. 2023. № 5 (56). С. 11–15. <http://doi.org/10.15587/2519-4798.2023.291591> (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготовлено статтю до друку)
5. Pankova O., Korzh O. Plasma catestatin levels are related to metabolic parameters in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Heart and Vessels*.

2024. Vol. 39(2). P. 144–159. <https://doi.org/10.1007/s00380-023-02318-w> (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготовлено статтю до друку) Scopus Q2, прирівнюється до двох наукових публікацій
6. Панкова О.А., Корж О.М. Якість життя пацієнтів з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу та її показники залежно від рівнів катестатину і релаксину-2 в плазмі крові. *Сімейна медицина. Європейські практики*. 2024. № 1. С. 67–74. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.1.2024.300459> (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготовлено статтю до друку) Scopus
7. Pankova O., Korzh O. Significance of plasma relaxin-2 levels in patients with primary hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2024. <https://doi.org/10.1007/s10354-024-01035-x> (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготовлено статтю до друку) Scopus Q3, прирівнюється до двох наукових публікацій

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Панкова О.А. Патогенетична роль катестатину в розвитку та прогресуванні гіпертонічної хвороби. *Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоров'я світового співтовариства: матеріали міжнародної науково-практичної конференції*, м. Одеса, 19-20 лютого 2021 р. Одеса, 2021. С. 65-71. (Здобувачкою проведено пошук та вивчення літературних джерел, аналіз результатів, оформлення тез та представлення їх на науково-практичній конференції)
9. Панкова О. Роль релаксину-2 у регуляції вуглеводного обміну. *Актуальні питання біомедичних наук: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю до Всесвітнього дня анатомії*, м. Харків, 13 жовтня 2021 р. Харків, 2021. С. 113-115. (Здобувачкою проведено пошук та вивчення

- літературних джерел, аналіз результатів, оформлення тез та представлення їх на науково-практичній конференції)*
10. Панкова О. Релаксин-2 як один з провідних факторів модуляції метаболізму. *XXVI міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених: матеріали XXVI міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 11-12. (Здобувачкою проведено пошук та вивчення літературних джерел, аналіз результатів, оформлення тез та представлення їх на науково-практичній конференції)*
 11. Панкова О. Катестатин як предиктор розвитку гіпертонічної хвороби. *XIX Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»*: тези доповідей XIX Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців, м. Харків, 15-16 грудня 2022 р. Харків, 2022. С. 246-248. *(Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та представлення їх на науково-практичній конференції)*
 12. Панкова О. Значення катестатину у діагностиці ліпідних порушень у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. *Фестиваль молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття»*: збірник тез Міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття», м. Харків, 13-15 лютого 2023 р. Харків, 2023. С. 105-107. *(Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та представлення їх на науково-практичній конференції)*
 13. Панкова О.А. Рівні катестатину у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, поєднаною з цукровим діабетом 2 типу, які отримують антигіпертензивну терапію. *Всеукраїнська науково-практична Internet-конференція з міжнародною участю, присвячена 30-річчю заснування кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ*: матеріали Всеукраїнської науково-практичної Internet-конференції з міжнародною участю, присвяченої 30-річчю

- заснування кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ, м. Харків, 16-17 березня 2023 р. Харків, 2023. С. 78-80. (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та представлення їх на науково-практичній конференції)
14. Панкова О.А. Катестатин як маркер метаболічних порушень у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. *92-а науково-практична конференція студентів та молодих учених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації»*: тези доповідей 92-ї науково-практичної конференції студентів та молодих учених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації», м. Івано-Франківськ, 23-25 березня 2023 р. Івано-Франківськ, 2023. С. 170. (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та представлення їх на науково-практичній конференції)
15. Панкова О. Катестатин як предиктор дисглікемічних станів у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. *XXVII міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених*: матеріали XXVII міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, м. Тернопіль, 10-12 квітня 2023 р. Тернопіль, 2023. С. 14. (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та представлення їх на науково-практичній конференції)
16. Pankova O. The detection of relaxin-2 plasma concentrations in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus. *1st International conference for young scientists «Biomarkers of civilization diseases»*: Abstract book *1st International conference for young scientists «Biomarkers of civilization diseases»*, Bialystok, Poland, 21 April 2023. Bialystok, 2023. P. 11. (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та представлення їх на науково-практичній конференції)

17. Панкова О.А. Роль катестатину у діагностиці гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу. *XX Наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку-2023»*: матеріали XX Наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку-2023», м. Вінниця, 21-22 квітня 2023 р. Вінниця, 2023. С. 618-619. (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та представлення їх на науково-практичній конференції)
18. Pankova O, Korzh O. Catestatin is associated with the impairment of carbohydrate metabolism. *Endocrine Abstracts*. 25th European Congress of Endocrinology; (Istanbul, Turkey 13-16 May 2023). Istanbul 2023. Vol. 90. Art. P5. <https://doi.org/10.1530/endoabs.90.P5> (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та представлення їх на науково-практичній конференції)
19. Панкова О.А. Релаксин-2 у ранній діагностиці гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу. *XX Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»*: тези доповідей XX Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців, м. Харків, 25-26 травня 2023 р. Харків, 2023. С. 79-80. (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та представлення їх на науково-практичній конференції)
20. Панкова О.А., Корж О.М. Клініко-лабораторні характеристики популяції пацієнтів з гіпертонічною хворобою, поєднаною з цукровим діабетом 2-го типу, при виявленні плазмових рівнів релаксину-2. *XXIV Національний конгрес кардіологів України*: матеріали XXIV Національного конгресу кардіологів України, м. Київ, 19-22 вересня 2023 р. *Український кардіологічний журнал*, том 30, Додаток 1, 2023. С. 92. (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих

результатів, оформлення тез та представлення їх на науково-практичній конференції)

21. Pankova O., Korzh O. Plasma relaxin-2 concentrations are related to parameters of glucose homeostasis in patients with essential hypertension and type 2 diabetes. 59th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes: Hamburg, Germany, 2-6 October 2023. *Diabetologia*. 2023. Vol. 66(Suppl 1). Art. S255. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05969-6> (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та представлення їх на науково-практичній конференції)
22. Панкова О. Асоціації рівнів катестатину з розвитком серцево-судинних ускладнень гіпертонічної хвороби. *Фестиваль молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття»*: збірник тез Міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття», м. Харків, 15-17 січня 2024 р. Харків, 2024. С. 30–31. (Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, здійснено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та представлення їх на науково-практичній конференції)

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації:

23. Панкова О.А. Катестатин як регулятор активності симпатичної нервової системи та його вплив на розвиток і прогресування гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2021. № 2 (42). С. 49-54. <https://doi.org/10.31071/promedosvity2021.02.049> (Здобувачкою проведено пошук та вивчення літературних джерел, аналіз результатів та підготовку статті до друку)
24. Панкова О.А. Релаксин-2 – перспективний біомаркер кардіометаболічних захворювань. *Міжнародний медичний журнал*. 2022. № 1 (109), Т. 28. С. 11-16. <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2022-1-2w> (Здобувачкою проведено пошук та

вивчення літературних джерел, аналіз результатів та підготовку статті до друку)

25. Панкова О.А. Роль катестатину у регуляції метаболічних розладів. *Медична наука України*. 2022. № 18 (2). С. 69-78. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2022.09> *(Здобувачкою проведено пошук та вивчення літературних джерел, аналіз результатів та підготовку статті до друку)*
26. Панкова О.А. Потенціал катестатину у діагностиці серцево-судинних захворювань: сучасні дані та перспективи. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2022. №2. С. 43-48. <https://doi.org/10.15407/internalmed2022.02.043> *(Здобувачкою проведено пошук та вивчення літературних джерел, аналіз результатів та підготовку статті до друку)*

Опитувальник пацієнта з гіпертонічною хворобою

Номер учасника дослідження: _____ Ініціали учасника дослідження:

1. Вкажіть вашу стать:

Чоловіча

Жіноча

2. Скільки Вам повних років?

№ п/п	Питання	Так	Ні
3.	Будь ласка відзначте, чи бувають у Вас наступні скарги:		
А	<input type="checkbox"/> Головний біль <input type="checkbox"/> Запаморочення <input type="checkbox"/> Втрата свідомості <input type="checkbox"/> Затуманений зір <input type="checkbox"/> Мерехтіння зору <input type="checkbox"/> Зниження пам'яті та концентрації уваги		
Б	<input type="checkbox"/> Біль в області серця <input type="checkbox"/> Задишка <input type="checkbox"/> Набряки <input type="checkbox"/> Прискорене серцебиття <input type="checkbox"/> Перебої в роботі серця		
В	<input type="checkbox"/> Сухість в роті <input type="checkbox"/> Відчуття спраги <input type="checkbox"/> Причашене сечовипускання <input type="checkbox"/> Скарги на дискомфорт при сечовипусканні		
Г	<input type="checkbox"/> Порушення стулу: запор чи діарея		
Г	<input type="checkbox"/> Похолодання кінцівок <input type="checkbox"/> Оніміння, відчуття повзання мурашок по кінцівках <input type="checkbox"/> Слабкість, біль в кінцівках, що пов'язана з фізичною активністю <input type="checkbox"/> Періодична кульгавість <input type="checkbox"/> Судоми кінцівок		
Д	<input type="checkbox"/> Гучне хропіння		
Е	<input type="checkbox"/> Загальна слабкість <input type="checkbox"/> Стомлюваність <input type="checkbox"/> Денна сонливість		
4.	Чи палите Ви?		
5.	Якщо Ви відповіли на попереднє питання Ні, то чи палили Ви раніше?		
6.	Чи вживаєте Ви алкоголь у надмірних дозах (більше 1 бокалу вина (160 мл) чи 1 пляшки пива (500 мл), чи 2 порцій міцних напоїв (80 мл) в день)?		
7.	Чи є у Вас зайва вага?		
*8.	Чи регулярно Ви займаєтесь фізичною активністю?		
*9.	Чи дотримуєтесь Ви дієти з низьким вмістом солі?		
*10.	Чи достатньо Ви вживаєте овочів та фруктів щодня?		
11.	Чи відзначаєте Ви скарги на якість та тривалість сну? Відзначте, які з тверджень є справедливими для Вас: <input type="checkbox"/> Я маю проблеми з засинанням; <input type="checkbox"/> Я часто прокидаюся вночі і мені важко знову заснути; <input type="checkbox"/> Я погано сплю, мене непокоять нічні страхіття; <input type="checkbox"/> Я прокидаюся раніше запланованого часу; <input type="checkbox"/> Я погано висипаюся, навіть коли сплю достатньо годин; <input type="checkbox"/> Я вимушений (а) приймати снодійні препарати; <input type="checkbox"/> Я відчуваю денну сонливість.		
12.	Чи страждав будь-хто з Ваших найближчих родичів (батьки чи рідні брат/сестра) від артеріальної гіпертензії (підвищення АТ)?		
13.	Чи страждав будь-хто з Ваших найближчих родичів (батьки чи рідні брат/сестра) від серцево-судинних захворювань, зокрема гострий інфаркт		

	міокарда, ішемічний інсульт, раптова серцева смерть?		
14.	Якщо Ви відповіли на попереднє питання ТАК, то чи був їх вік на цей момент: чоловік ≤ 55 років, жінка ≤ 65 років?		
15.	Чи страждаєте Ви на цукровий діабет?		
*16.	Якщо на попереднє запитання Ви відповіли ТАК, то чи дотримуєтесь Ви дієтичних рекомендацій та приймаєте лікарські засоби, що знижують рівень глюкози?		
17.	Чи відомо Вам про підвищення у Вас рівня холестерину?		
*18.	Якщо на попереднє запитання Ви відповіли ТАК, то чи дотримуєтесь Ви гіполіпідемічної дієти (зі зниженим вмістом насичених жирів, швидких вуглеводів та солі)?		
*19.	Якщо на запитання 17 Ви відповіли ТАК, то чи приймаєте Ви лікарські засоби, що знижують рівень холестерину (наприклад, статини)?		
20.	Чи відомо вам про підвищення у Вас рівня сечової кислоти?		
21.	Чи відзначаєте Ви у себе підвищення рівнів артеріального тиску?		
*22.	Якщо на попереднє запитання Ви відповіли ТАК, то чи регулярно Ви вимірюєте артеріальний тиск (вранці та ввечері)?		
*23.	Якщо на запитання 21 Ви відповіли ТАК, то чи регулярно Ви приймаєте лікарські засоби, які знижують рівень артеріального тиску?		
*24.	Якщо на попереднє запитання Ви відповіли ТАК, то чи допомагають ліки, які Ви зараз приймаєте, ефективно знижувати рівень артеріального тиску (досягати цільового артеріального тиску $< 140/90$ мм рт.ст.)?		
25.	Чи були у Вас госпіталізації до лікарні з приводу підвищення рівня артеріального тиску (гіпертонічний криз) впродовж останніх 3 років?		
26.	Чи викликали Ви впродовж останнього року бригаду ШМД з приводу підвищення у Вас артеріального тиску?		
27.	Чи відомо Вам про порушення у Вас функції нирок та наявність хронічної хвороби нирок?		
**	Чи були у Вас в анамнезі наступні захворювання?		
28.	<input type="checkbox"/> гострий інфаркт міокарда <input type="checkbox"/> ішемічний інсульт		
29.	Чи наявні у Вас в анамнезі наступні захворювання?		
А	<input type="checkbox"/> Нестабільна стенокардія <input type="checkbox"/> ТІА <input type="checkbox"/> Аневризма аорти <input type="checkbox"/> Периферичне захворювання артерій <input type="checkbox"/> Клінічно значимий стеноз ($\geq 50\%$) артерій (коронарних, церебральних чи периферичних).		
Б	<input type="checkbox"/> Запальні захворювання кишківника (неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона)		
В	<input type="checkbox"/> Аутоімунні захворювання чи системні захворювання сполучної тканини (ревматоїдний артрит, псоріартичний артрит, хвороба Бехтерева, ревматизм, системний червоний вовчак, системна склеродермія, вузликовий периартеріт, дерматоміозит, васкуліти тощо)		
Г	<input type="checkbox"/> Синдром обструктивного апное сну		
Г	<input type="checkbox"/> Захворювання щитоподібної залози		
30.	Чи проводились Вам процедури ревазуляризації судин (балонна ангіопластика, стентування судин чи операція аортокоронарного шунтування)?		
	<i>Питання для жінок:</i>		
31.	Чи наступила менопауза у віці ≤ 40 років?		
32.	Чи наявні в анамнезі випадки розвитку артеріальної гіпертензії чи преєклампсії під час вагітності?		
	<i>Питання для чоловіків:</i>		
33.	Чи турбують Вас скарги еректильної дисфункції? Будь ласка, зазначте, чи справедливо по відношенню до Вас будь-яке з зазначених нижче тверджень. <input type="checkbox"/> У мене знижене чи взагалі відсутнє сексуальне життя, що пов'язане з наявною в мене еректильною дисфункцією <input type="checkbox"/> Я маю проблеми з досягненням і підтриманням ерекції <input type="checkbox"/> Я маю проблеми з сім'явиверженням		

Інструкція:

1. Відповідь на питання 1 ЧОЛОВІЧА оцінюється в 1 бал, ЖІНОЧА - 0 балів.
2. Відповідь на питання 2 більше 65 років оцінюється в 1 бал, менше 65 років - 0 балів.
3. Відповідь ТАК на питання 3 - 33 оцінюється в 1 бал, відповідь НІ - 0 балів, за виключенням питань позначених зірочкою (* та **).
4. Відповідь ТАК у питанні 28 (**) оцінюється в 2 бали, НІ - 0 балів.
5. Відповіді ТАК в питаннях, позначених зірочкою (*) (8, 9, 10, 16, 18, 19, 22, 23, 24), оцінюються 0 балів, НІ - 1 бал.
6. Деякі питання мають декілька варіантів відповідей. При наявності відповіді ТАК на будь-яку з них, дана відповідь оцінюється згідно вищезазначених інструкцій.
7. Відповіді деяких питань розділені на окремі блоки. Кожен блок має окреме оцінювання в межах одного питання.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»


 Проректор з наукової роботи
 Харківського національного
 медичного університету
 проф. Валерій М'ЯСОЄДОВ
 «13» _____ 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): «Спосіб прогнозування розвитку ускладнень гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу»
2. **Ким і коли запропоновано:** аспіранткою кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківського національного медичного університету Панковою Оленою Андріївною; 2023 р.
3. **Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо):**
 - Панкова О.А., Корж О.М. Роль катестатину і релаксину-2 у діагностиці гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу: результати спостереження упродовж 12 місяців. *Health and Education*. 2023. № 4. С. 49–57. DOI: 10.32782/health-2023.4.8
 - Pankova O., Korzh O. Prognostic significance of catestatin in patients with primary hypertension and type 2 diabetes mellitus. *ScienceRise: Medical Science*. 2023. № 5(56). С. 11–15. DOI: 10.15587/2519-4798.2023.291591
4. **Де і коли впроваджено:** кафедра загальної практики – сімейної медицини Харківського національного медичного університету; 2023 – 2024 рр.
5. **Результати застосування методу за період 2023 – 2024 рр.**
Впроваджено в науково-навчальний процес кафедри загальної практики – сімейної медицини, матеріали лекційних, семінарських та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):**
Використання результатів дослідження дозволяє покращити прогнозування ризику розвитку ускладнень гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу, з урахуванням клініко-анамнестичних параметрів, показників лабораторного та інструментального (електрокардіографічного, ехокардіографічного) досліджень, параметрів артеріального тиску за результатами домашнього самомоніторингу артеріального тиску.
7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний(і) за впровадження
завідувач кафедри загальної практики –
сімейної медицини Харківського
національного медичного університету,
д.мед.н., проф.

13.03.2024

(дата)

Олексій КОРЖ


(підпис)



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): «Оптимізація діагностики гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу»
2. **Ким і коли запропоновано:** аспіранткою кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківського національного медичного університету Панковою Оленою Андріївною; 2023 р.
3. **Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо):**
 - Pankova O., Korzh O. Plasma catestatin levels are related to metabolic parameters in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Heart and Vessels*. 2024. Vol. 39(2). P. 144–159. DOI: 10.1007/s00380-023-02318-w
 - Панкова О.А., Корж О.М. Значення катестатину та релаксину-2 у діагностиці ремоделювання міокарда в пацієнтів із гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. *Український терапевтичний журнал*. 2023. № 4. С. 24–32. DOI: 10.30978/UTJ2023-4-24
 - Панкова О.А., Корж О.М. Взаємозв'язки параметрів домашнього моніторингу артеріального тиску та рівнів катестатину і релаксину-2 у плазмі крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2023. №2Б. С. 103–110. DOI: internalmed2023.02b.103
 - Панкова О.А., Корж О.М. Роль катестатину і релаксину-2 у діагностиці гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу: результати спостереження упродовж 12 місяців. *Health and Education*. 2023. № 4. С. 49–57. DOI: 10.32782/health-2023.4.8
4. **Де і коли впроваджено:** кафедра загальної практики – сімейної медицини Харківського національного медичного університету; 2023 – 2024 рр.
5. **Результати застосування методу за період 2023 – 2024 рр.**
Впроваджено в науково-навчальний процес кафедри загальної практики – сімейної медицини, в матеріали лекційних, семінарських та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):**
Використання результатів дослідження дозволяє оптимізувати діагностику гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу, з урахуванням показників лабораторного та інструментального (електрокардіографічного, ехокардіографічного) досліджень, показників якості життя та параметрів артеріального тиску за результатами

домашнього самомоніторингу артеріального тиску, а також застосування розробленого опитувальника пацієнта з гіпертонічною хворобою як додаткового діагностичного інструменту.

7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний(і) за впровадження
завідувач кафедри загальної практики –
сімейної медицини Харківського
національного медичного університету,
д.мед.н., проф.

13.03.2024

(дата)

Олексій КОРЖ



(підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНП «Слобожанська
лікарня» Слобожанської
селищної ради
Чугуївського району
Харківської області
Юлія БІЛА

«05» 03 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): «Спосіб прогнозування розвитку ускладнень гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу»
- 2. Ким і коли запропоновано:** аспіранткою кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківського національного медичного університету Панковою Оленою Андріївною; 2023 р.
- 3. Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо):**
 - Панкова О.А., Корж О.М. Роль катестатину і релаксину-2 у діагностиці гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу: результати спостереження упродовж 12 місяців. *Health and Education*. 2023. № 4. С. 49–57. DOI: 10.32782/health-2023.4.8
 - Pankova O., Korzh O. Prognostic significance of catestatin in patients with primary hypertension and type 2 diabetes mellitus. *ScienceRise: Medical Science*. 2023. № 5(56). С. 11–15. DOI: 10.15587/2519-4798.2023.291591
- 4. Де і коли введено:** КНП «Слобожанська лікарня» Слобожанської селищної ради Чугуївського району Харківської області, об'єднане відділення терапевтичного профілю; 2023 – 2024 рр.
- 5. Результати застосування методу за період 2023 – 2024 рр.**
Покращення якості прогнозування ризику розвитку ускладнень гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу.
- 6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):**
Використання результатів дослідження дозволяє покращити прогнозування ризику розвитку ускладнень гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу, з урахуванням клініко-анамнестичних параметрів, показників лабораторного та інструментального (електрокардіографічного, ехокардіографічного) досліджень, параметрів артеріального тиску за результатами домашнього самомоніторингу артеріального тиску.
- 7. Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний(і) за впровадження


Медичний директор Кривошея А.К.

05.03.2024

(дата)

(підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Директор
КНП «Слобожанська
лікарня» Слобожанської
селищної ради
Чугуївського району
Харківської області

Юлія БІЛА
«15» _____ 09 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): «Оптимізація діагностики гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу»
2. **Ким і коли запропоновано:** аспіранткою кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківського національного медичного університету Панковою Оленою Андріївною; 2023 р.
3. **Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо):**
 - Pankova O., Korzh O. Plasma catestatin levels are related to metabolic parameters in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Heart and Vessels*. 2024. Vol. 39(2). P. 144–159. DOI: 10.1007/s00380-023-02318-w
 - Панкова О.А., Корж О.М. Значення катестатину та релаксину-2 у діагностиці ремоделювання міокарда в пацієнтів із гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. *Український терапевтичний журнал*. 2023. № 4. С. 24–32. DOI: 10.30978/UTJ2023-4-24
 - Панкова О.А., Корж О.М. Взаємозв'язки параметрів домашнього моніторингу артеріального тиску та рівнів катестатину і релаксину-2 у плазмі крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2023. №2Б. С. 103–110. DOI: internalmed2023.02b.103
 - Панкова О.А., Корж О.М. Роль катестатину і релаксину-2 у діагностиці гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу: результати спостереження упродовж 12 місяців. *Health and Education*. 2023. № 4. С. 49–57. DOI: 10.32782/health-2023.4.8
4. **Де і коли впроваджено:** КНП «Слобожанська лікарня» Слобожанської селищної ради Чугуївського району Харківської області, об'єднане відділення терапевтичного профілю; 2023 – 2024 рр.
5. **Результати застосування методу за період 2023 – 2024 рр.**
Покращення якості комплексної діагностики гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу.
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):**
Використання результатів дослідження дозволяє оптимізувати діагностику

гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу, з урахуванням показників лабораторного та інструментального (електрокардіографічного, ехокардіографічного) досліджень, показників якості життя та параметрів артеріального тиску за результатами домашнього самомоніторингу артеріального тиску, а також застосування розробленого опитувальника пацієнта з гіпертонічною хворобою як додаткового діагностичного інструменту.

7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний(і) за впровадження

Медичний директор Кривошея А.К.

05.03.2024

(дата)



(підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Директор
КНП «Слобожанська
лікарня» Слобожанської
селищної ради
Чугуївського району
Харківської області

Юлія Біла

«25» 03 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): «Спосіб прогнозування розвитку ускладнень гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу»
2. **Ким і коли запропоновано:** аспіранткою кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківського національного медичного університету Панковою Оленою Андріївною; 2023 р.
3. **Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо):**
 - Панкова О.А., Корж О.М. Роль катестатину і релаксину-2 у діагностиці гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу: результати спостереження упродовж 12 місяців. *Health and Education*. 2023. № 4. С. 49–57. DOI: 10.32782/health-2023.4.8
 - Pankova O., Korzh O. Prognostic significance of catestatin in patients with primary hypertension and type 2 diabetes mellitus. *ScienceRise: Medical Science*. 2023. № 5(56). С. 11–15. DOI: 10.15587/2519-4798.2023.291591
4. **Де і коли впроваджено:** КНП «Слобожанська лікарня» Слобожанської селищної ради Чугуївського району Харківської області, поліклінічне відділення; 2023 – 2024 рр.
5. **Результати застосування методу за період 2023 – 2024 рр.**
Покращення якості прогнозування ризику розвитку ускладнень гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу.
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):**
Використання результатів дослідження дозволяє покращити прогнозування ризику розвитку ускладнень гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу, з урахуванням клініко-анамнестичних параметрів, показників лабораторного та інструментального (електрокардіографічного, ехокардіографічного) досліджень, параметрів артеріального тиску за результатами домашнього самомоніторингу артеріального тиску.
7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний(і) за впровадження

Зав. поліклінічним відділенням
Гончарова К. І.

05.03.2024

(дата)

Юлія Біла

(підпис)



«З А Т В Е Р Д Ж У Ю»

 Директор
 КНП «Слобожанська
 лікарня» Слобожанської
 селищної ради
 Чугуївського району
 Харківської області
 Юлія БІЛА

«05» _____ 05 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): «Оптимізація діагностики гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу»
2. **Ким і коли запропоновано:** аспіранткою кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківського національного медичного університету Панковою Оленою Андріївною; 2023 р.
3. **Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо):**
 - Pankova O., Korzh O. Plasma catestatin levels are related to metabolic parameters in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Heart and Vessels*. 2024. Vol. 39(2). P. 144–159. DOI: 10.1007/s00380-023-02318-w
 - Панкова О.А., Корж О.М. Значення катестатину та релаксину-2 у діагностиці ремоделювання міокарда в пацієнтів із гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. *Український терапевтичний журнал*. 2023. № 4. С. 24–32. DOI: 10.30978/UTJ2023-4-24
 - Панкова О.А., Корж О.М. Взаємозв'язки параметрів домашнього моніторингу артеріального тиску та рівнів катестатину і релаксину-2 у плазмі крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2023. №2Б. С. 103–110. DOI: internalmed2023.02b.103
 - Панкова О.А., Корж О.М. Роль катестатину і релаксину-2 у діагностиці гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу: результати спостереження упродовж 12 місяців. *Health and Education*. 2023. № 4. С. 49–57. DOI: 10.32782/health-2023.4.8
4. **Де і коли введено:** КНП «Слобожанська лікарня» Слобожанської селищної ради Чугуївського району Харківської області, поліклінічне відділення; 2023 – 2024 рр.
5. **Результати застосування методу за період 2023 – 2024 рр.**
 Покращення якості комплексної діагностики гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу.
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):**
 Використання результатів дослідження дозволяє оптимізувати діагностику

гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу, з урахуванням показників лабораторного та інструментального (електрокардіографічного, ехокардіографічного) досліджень, показників якості життя та параметрів артеріального тиску за результатами домашнього самомоніторингу артеріального тиску, а також застосування розробленого опитувальника пацієнта з гіпертонічною хворобою як додаткового діагностичного інструменту.


7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний(і) за впровадження

Зав. клінічними відділеннями
Гончарова К.І.

05.03.2024

(дата)



(підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Директор
ТОВ «Медичний центр
«Гармонія КР»
Євгенія ЛЕВЧЕНКО

«07» 03 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): «Спосіб прогнозування розвитку ускладнень гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу»
2. **Ким і коли запропоновано:** аспіранткою кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківського національного медичного університету Панковою Оленою Андріївною; 2023 р.
3. **Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо):**
 - Панкова О.А., Корж О.М. Роль катестатину і релаксину-2 у діагностиці гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу: результати спостереження упродовж 12 місяців. *Health and Education*. 2023. № 4. С. 49–57. DOI: 10.32782/health-2023.4.8
 - Pankova O., Korzh O. Prognostic significance of catestatin in patients with primary hypertension and type 2 diabetes mellitus. *ScienceRise: Medical Science*. 2023. № 5(56). С. 11–15. DOI: 10.15587/2519-4798.2023.291591
4. **Де і коли введено:** Товариство з обмеженою відповідальністю «Медичний центр «Гармонія КР», консультативно-діагностичний підрозділ; 2023 – 2024 рр.
5. **Результати застосування методу за період 2023 – 2024 рр.**
Покращення якості прогнозування ризику розвитку ускладнень гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу.
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):**
Використання результатів дослідження дозволяє покращити прогнозування ризику розвитку ускладнень гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу, з урахуванням клініко-анамнестичних параметрів, показників лабораторного та інструментального (електрокардіографічного, ехокардіографічного) досліджень, параметрів артеріального тиску за результатами домашнього самомоніторингу артеріального тиску.
7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний(і) за впровадження

Медичний директор Матурська І.В.

07.03.2024

(дата)

Матурська І.В.

(підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Директор
ТОВ «Медичний центр
«Гармонія КР»
Євгенія ЛЕВЧЕНКО

«28» _____ 23 _____ 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): «Оптимізація діагностики гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу»
2. **Ким і коли запропоновано:** аспіранткою кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківського національного медичного університету Панковою Оленою Андріївною; 2023 р.
3. **Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо):**
 - Pankova O., Korzh O. Plasma catestatin levels are related to metabolic parameters in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Heart and Vessels*. 2024. Vol. 39(2). P. 144–159. DOI: 10.1007/s00380-023-02318-w
 - Панкова О.А., Корж О.М. Значення катестатину та релаксину-2 у діагностиці ремоделювання міокарда в пацієнтів із гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. *Український терапевтичний журнал*. 2023. № 4. С. 24–32. DOI: 10.30978/UTJ2023-4-24
 - Панкова О.А., Корж О.М. Взаємозв'язки параметрів домашнього моніторингу артеріального тиску та рівнів катестатину і релаксину-2 у плазмі крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2023. №2Б. С. 103–110. DOI: internalmed2023.02b.103
 - Панкова О.А., Корж О.М. Роль катестатину і релаксину-2 у діагностиці гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу: результати спостереження упродовж 12 місяців. *Health and Education*. 2023. № 4. С. 49–57. DOI: 10.32782/health-2023.4.8
4. **Де і коли впроваджено:** Товариство з обмеженою відповідальністю «Медичний центр «Гармонія КР», консультативно-діагностичний підрозділ; 2023 – 2024 рр.
5. **Результати застосування методу за період 2023 – 2024 рр.**
Покращення якості комплексної діагностики гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу.
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):**
Використання результатів дослідження дозволяє оптимізувати діагностику гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу, з урахуванням показників лабораторного та інструментального (електрокардіографічного, ехокардіографічного) досліджень, показників

якості життя та параметрів артеріального тиску за результатами домашнього самомоніторингу артеріального тиску, а також застосування розробленого опитувальника пацієнта з гіпертонічною хворобою як додаткового діагностичного інструменту.

7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний(і) за впровадження

Медичний директор Матурська І.В.

07.03.2024

(дата)

Мату

(підпис)


«ЗАТВЕРДЖУЮ»

 Директор
 ТОВ «Медичний центр
 «Гармонія КР»
 Євгенія ЛЕВЧЕНКО
 «07» _____ 08 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): «Спосіб прогнозування розвитку ускладнень гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу»
2. **Ким і коли запропоновано:** аспіранткою кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківського національного медичного університету Панковою Оленою Андріївною; 2023 р.
3. **Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо):**
 - Панкова О.А., Корж О.М. Роль катестатину і релаксину-2 у діагностиці гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу: результати спостереження упродовж 12 місяців. *Health and Education*. 2023. № 4. С. 49–57. DOI: 10.32782/health-2023.4.8
 - Pankova O., Korzh O. Prognostic significance of catestatin in patients with primary hypertension and type 2 diabetes mellitus. *ScienceRise: Medical Science*. 2023. № 5(56). С. 11–15. DOI: 10.15587/2519-4798.2023.291591
4. **Де і коли введено:** Товариство з обмеженою відповідальністю «Медичний центр «Гармонія КР», стаціонарний підрозділ; 2023 – 2024 рр.
5. **Результати застосування методу за період 2023 – 2024 рр.**
Покращення якості прогнозування ризику розвитку ускладнень гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу.
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):**
Використання результатів дослідження дозволяє покращити прогнозування ризику розвитку ускладнень гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу, з урахуванням клініко-анамнестичних параметрів, показників лабораторного та інструментального (електрокардіографічного, ехокардіографічного) досліджень, параметрів артеріального тиску за результатами домашнього самомоніторингу артеріального тиску.
7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний(і) за впровадження

_____ *Медичний директор Матурська І.В.* _____

_____ *07.03.2024* _____

(дата)

_____ *Матурська І.В.* _____

(підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

 Директор
 ТОВ «Медичний центр
 «Гармонія КР»
 Євгенія ЛЕВЧЕНКО
 «04» 03 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): «Оптимізація діагностики гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу»
2. **Ким і коли запропоновано:** аспіранткою кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківського національного медичного університету Панковою Оленою Андріївною; 2023 р.
3. **Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо):**
 - Pankova O., Korzh O. Plasma catestatin levels are related to metabolic parameters in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Heart and Vessels*. 2024. Vol. 39(2). P. 144–159. DOI: 10.1007/s00380-023-02318-w
 - Панкова О.А., Корж О.М. Значення катестатину та релаксину-2 у діагностиці ремоделювання міокарда в пацієнтів із гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. *Український терапевтичний журнал*. 2023. № 4. С. 24–32. DOI: 10.30978/UTJ2023-4-24
 - Панкова О.А., Корж О.М. Взаємозв'язки параметрів домашнього моніторингу артеріального тиску та рівнів катестатину і релаксину-2 у плазмі крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2023. №2Б. С. 103–110. DOI: internalmed2023.02b.103
 - Панкова О.А., Корж О.М. Роль катестатину і релаксину-2 у діагностиці гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу: результати спостереження упродовж 12 місяців. *Health and Education*. 2023. № 4. С. 49–57. DOI: 10.32782/health-2023.4.8
4. **Де і коли впроваджено:** Товариство з обмеженою відповідальністю «Медичний центр «Гармонія КР», стаціонарний підрозділ; 2023 – 2024 рр.
5. **Результати застосування методу за період 2023 – 2024 рр.**
Покращення якості комплексної діагностики гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу.
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):**
Використання результатів дослідження дозволяє оптимізувати діагностику гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу, з урахуванням показників лабораторного та інструментального (електрокардіографічного, ехокардіографічного) досліджень, показників якості життя та параметрів артеріального тиску за результатами

домашнього самомоніторингу артеріального тиску, а також застосування розробленого опитувальника пацієнта з гіпертонічною хворобою як додаткового діагностичного інструменту.

7. **Зауваження, пропозиції:** немає.


Відповідальний(і) за впровадження

Медичний директор Матурська І.В.

07.03.2024
(дата)


(підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Головний лікар
Медико-санітарної частини
акціонерного товариства
«Харківський тракторний
завод»

Лариса КОЖАНОВА

«13» березня 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): «Спосіб прогнозування розвитку ускладнень гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу»
2. **Ким і коли запропоновано:** аспірантка кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківського національного медичного університету Панкова Олена Андріївна; 2023 р.
3. **Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо):**
 - Панкова О.А., Корж О.М. Роль катестатину і релаксину-2 у діагностиці гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу: результати спостереження упродовж 12 місяців. *Health and Education*. 2023. № 4. С. 49–57. DOI: 10.32782/health-2023.4.8
 - Pankova O., Korzh O. Prognostic significance of catestatin in patients with primary hypertension and type 2 diabetes mellitus. *ScienceRise: Medical Science*. 2023. № 5(56). С. 11–15. DOI: 10.15587/2519-4798.2023.291591
4. **Де і коли введено:** Медико-санітарна частина акціонерного товариства «Харківський тракторний завод», терапевтичне відділення; 2023 – 2024 рр.
5. **Результати застосування методу за період 2023 – 2024 рр.**
Покращення якості прогнозування ризику розвитку ускладнень гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу.
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):**
Використання результатів дослідження дозволяє прогнозувати ризик розвитку ускладнень гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу, з урахуванням клініко-анамнестичних параметрів, показників лабораторного та інструментального (електрокардіографічного, ехокардіографічного) досліджень, параметрів артеріального тиску за результатами домашнього самомоніторингу артеріального тиску.
7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний(і) за впровадження

Лікар-терапевт, к. мед. н., д-р. Березняк В.І.


13.03.2024

(дата)



(підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Головний лікар
Медико-санітарної частини
акціонерного товариства
«Харківський тракторний
завод»

Лариса КОЖАНОВА

«13» березня 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): «Оптимізація діагностики гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу»
2. **Ким і коли запропоновано:** аспірантка кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківського національного медичного університету Панкова Олена Андріївна; 2023 р.
3. **Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо):**
 - Pankova O., Korzh O. Plasma catestatin levels are related to metabolic parameters in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Heart and Vessels*. 2024. Vol. 39(2). P. 144–159. DOI: 10.1007/s00380-023-02318-w
 - Панкова О.А., Корж О.М. Значення катестатину та релаксину-2 у діагностиці ремоделювання міокарда в пацієнтів із гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. *Український терапевтичний журнал*. 2023. № 4. С. 24–32. DOI: 10.30978/UTJ2023-4-24
 - Панкова О.А., Корж О.М. Взаємозв'язки параметрів домашнього моніторингу артеріального тиску та рівнів катестатину і релаксину-2 у плазмі крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2023. №2Б. С. 103–110. DOI: internalmed2023.02b.103
 - Панкова О.А., Корж О.М. Роль катестатину і релаксину-2 у діагностиці гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу: результати спостереження упродовж 12 місяців. *Health and Education*. 2023. № 4. С. 49–57. DOI: 10.32782/health-2023.4.8
4. **Де і коли введено:** Медико-санітарна частина акціонерного товариства «Харківський тракторний завод», терапевтичне відділення; 2023 – 2024 рр.
5. **Результати застосування методу за період 2023 – 2024 рр.**
Покращення якості комплексної діагностики гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу.
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):**
Використання результатів дослідження дозволяє оптимізувати діагностику гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу, з

урахуванням показників лабораторного та інструментального (електрокардіографічного, ехокардіографічного) досліджень, показників якості життя та параметрів артеріального тиску за результатами домашнього самомоніторингу артеріального тиску, а також застосування розробленого опитувальника пацієнта з гіпертонічною хворобою як додаткового діагностичного інструменту.

7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний(і) за впровадження

Лікар-терапевт, к. мед. н., уоц Березняков В.І.

13.03.2024
(дата)


(підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНП «Міська поліклініка №9»
Харківської міської ради
Олександр АМЕЛІН
«26» 03 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): «Спосіб прогнозування розвитку ускладнень гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу»
2. **Ким і коли запропоновано:** аспіранткою кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківського національного медичного університету Панковою Оленою Андріївною; 2023 р.
3. **Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо):**
 - Панкова О.А., Корж О.М. Роль катестатину і релаксину-2 у діагностиці гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу: результати спостереження упродовж 12 місяців. *Health and Education*. 2023. № 4. С. 49–57. DOI: 10.32782/health-2023.4.8
 - Pankova O., Korzh O. Prognostic significance of catestatin in patients with primary hypertension and type 2 diabetes mellitus. *ScienceRise: Medical Science*. 2023. № 5(56). С. 11–15. DOI: 10.15587/2519-4798.2023.291591
4. **Де і коли введено:** КНП «Міська поліклініка №9» Харківської міської ради; 2023 – 2024 рр.
5. **Результати застосування методу за період 2023 – 2024 рр.**
Покращення якості прогнозування ризику розвитку ускладнень гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу.
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):**
Використання результатів дослідження дозволяє покращити прогнозування ризику розвитку ускладнень гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу, з урахуванням клініко-анамнестичних параметрів, показників лабораторного та інструментального (електрокардіографічного, ехокардіографічного) досліджень, параметрів артеріального тиску за результатами домашнього самомоніторингу артеріального тиску.
7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний(і) за впровадження
Заступник директора з медичної частини

Олена ПЕТРЕНКО

26.03.2024

(дата)



(підпис)


«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор
 КНП «Міська поліклініка №9»
 Харківської міської ради
Олександр АМЕЛІН
 «26» 03 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): «Оптимізація діагностики гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу»
2. **Ким і коли запропоновано:** аспіранткою кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківського національного медичного університету Панковою Оленою Андріївною; 2023 р.
3. **Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо):**
 - Pankova O., Korzh O. Plasma catestatin levels are related to metabolic parameters in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Heart and Vessels*. 2024. Vol. 39(2). P. 144–159. DOI: 10.1007/s00380-023-02318-w
 - Панкова О.А., Корж О.М. Значення катестатину та релаксину-2 у діагностиці ремоделювання міокарда в пацієнтів із гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. *Український терапевтичний журнал*. 2023. № 4. С. 24–32. DOI: 10.30978/UTJ2023-4-24
 - Панкова О.А., Корж О.М. Взаємозв'язки параметрів домашнього моніторингу артеріального тиску та рівнів катестатину і релаксину-2 у плазмі крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2023. №2Б. С. 103–110. DOI: internalmed2023.02b.103
 - Панкова О.А., Корж О.М. Роль катестатину і релаксину-2 у діагностиці гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу: результати спостереження упродовж 12 місяців. *Health and Education*. 2023. № 4. С. 49–57. DOI: 10.32782/health-2023.4.8
4. **Де і коли впроваджено:** КНП «Міська поліклініка №9» Харківської міської ради; 2023 – 2024 рр.
5. **Результати застосування методу за період 2023 – 2024 рр.**
Покращення якості комплексної діагностики гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу.
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):**
Використання результатів дослідження дозволяє оптимізувати діагностику гіпертонічної хвороби, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу, з урахуванням показників лабораторного та інструментального (електрокардіографічного, ехокардіографічного) досліджень, показників якості життя та параметрів артеріального тиску за результатами

домашнього самомоніторингу артеріального тиску, а також застосування розробленого опитувальника пацієнта з гіпертонічною хворобою як додаткового діагностичного інструменту.

7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний(і) за впровадження

/ Заступник директора з медичної частини

26.03.2024

(дата)

Олена ПЕТРЕНКО



(підпис)

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 11:27:55 16.04.2024

Назва файлу з підписом: Дисертація - Панкова О.А..pdf.asice

Розмір файлу з підписом: 7.7 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Дисертація - Панкова О.А..pdf

Розмір файлу без підпису: 8.4 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ПАНКОВА ОЛЕНА АНДРІЇВНА

П.І.Б.: ПАНКОВА ОЛЕНА АНДРІЇВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 3358110804

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 11:27:52 16.04.2024

Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"

Серійний номер: 5E984D526F82F38F0400000004015301DF53EC04

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2024.04.15 13:00