

Рівні циркулюючого катестатину при різних клінічних варіантах ішемічної хвороби серця у хворих на хронічну серцеву недостатність, супутні цукровий діабет 2 типу й ожиріння

К. М. Боровик¹*, А.-Д., О. І. Кадикова²С,Д, П. Г. Кравчун³Е,Ф

Харківський національний медичний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – оцінити рівні циркулюючого катестатину та встановити взаємозв'язки з різними клінічними варіантами ішемічної хвороби серця (ІХС) у хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН) і супутні цукровий діабет (ЦД) 2 типу, ожиріння.

Матеріали і методи. Обстежили 154 хворих, яких поділили на 4 групи відповідно до виявлених метаболічних порушень. До 1 групи залучили пацієнтів із ХСН, ІХС, ЦД 2 типу й ожирінням (n = 42); до другої – хворих на ХСН на фоні ІХС і супутнього ЦД 2 типу (n = 46); до третьої – осіб із супутнім ожирінням (n = 36); четверту групу сформовано з хворих, котрі мали ознаки ХСН ішемічного ґенезу без метаболічних порушень (n = 30). До контрольної групи залучили 30 практично здорових осіб, які зіставні за віком і статтю. Крім того, пацієнтів поділили на підгрупи залежно від клінічної форми ІХС (стабільна стенокардія напруження, післяінфарктний кардіосклероз (ПІКС) і дифузний кардіосклероз).

Результати. Зіставивши рівні циркулюючого катестатину в 1, 2, 3 і 4 групі, встановили достовірно нижчі його рівні в пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження порівняно з хворими, які мали дифузний кардіосклероз, на 73,25 %, 66,56 %, 69,86 % та 58,22 % відповідно (p < 0,05). Порівняння рівнів катестатину показало його зменшення у хворих на стабільну стенокардію напруження порівняно з пацієнтами, у котрих діагностовано ПІКС, на 64,33 %, 63,70 %, 69,25 % та 52,02 % в 1, 2, 3 і 4 групі відповідно (p < 0,05). У результаті зіставлення підгруп дифузного кардіосклерозу і ПІКС достовірних змін не виявлено (p > 0,05). Показники катестатину в контрольній групі вірогідно відрізнялися, зокрема виявили збільшення концентрації пептиду порівняно з хворими на стабільну стенокардію напруження, ПІКС і дифузний кардіосклероз у всіх групах порівняння (p < 0,05). Оцінювання зв'язку між рівнями катестатину сироватки крові та клінічними варіантами ІХС показало сильний зворотний зв'язок між катестатином і стабільною стенокардією напруження (r = -0,67, p < 0,05), зворотний зв'язок середньої сили – з ПІКС (r = -0,42, p < 0,05). Щодо метаболічних захворювань також встановили зворотний зв'язок середньої сили з ЦД 2 типу (r = -0,54, p < 0,05).

Висновки. Концентрація катестатину сироватки крові була найнижчою у групі хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного ґенезу на фоні супутнього цукрового діабету 2 типу й ожиріння порівняно з ізольованим перебігом ХСН (p < 0,05). Це підтверджує протизапальні ефекти катестатину та його зв'язок із прогресуванням інсулінорезистентності. Серед клінічних варіантів ішемічної хвороби серця найнижчі рівні катестатину зафіксовано у хворих на стабільну стенокардію та постінфарктний кардіосклероз (r = -0,67 та r = -0,42, p < 0,05 відповідно). Це свідчить про асоціацію цього біомаркера з різними клінічними варіантами ішемічної хвороби серця.

Ключові слова:

катестатин, хронічна серцева недостатність, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, ішемічна хвороба серця.

Патологія. 2024.

T. 21, № 3(62).
С. 205-210

*E-mail:

borovyk.kateryna@gmail.com

Levels of circulating catestatin in different clinical variants of coronary heart disease in patients with chronic heart failure and concomitant type 2 diabetes mellitus and obesity

К. М. Borovyk, O. I. Kadykova, P. H. Kravchun

The aim is to assess the levels of circulating catestatin and to establish relationships with various clinical variants of coronary heart disease (CHD) in patients with chronic heart failure (CHF) and concomitant type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity.

Materials and methods. 154 patients were examined, divided into 4 groups according to the presence of metabolic disorders. Group 1 included patients with CHF with CHD and T2DM and obesity (n = 42). The second group consisted of patients with CHF on the background of CHD with T2DM (n = 46), the third group – with accompanying obesity (n = 36), the fourth group was formed from patients who had signs of heart failure of ischemic origin without metabolic disorders (n = 30). The control group consisted of 30 almost healthy persons of comparable age and sex. In addition, patients were divided into subgroups depending on the clinical form of CHD: stable angina, post-infarction cardiosclerosis (PICS) and diffuse cardiosclerosis.

Results. Comparing the levels of circulating catestatin in groups 1, 2, 3 and 4, significantly lower levels of catestatin were found in patients with stable angina, compared to patients with diffuse cardiosclerosis by 73.25 %, 66.56 %, 69.86 % and 58.22 %, respectively (p < 0.05). Comparison of catestatin levels revealed a decrease in catestatin levels in patients with stable angina compared to patients with PICS by 64.33 %, 63.70 %, 69.25 %, and 52.02 % in groups 1, 2, 3, and 4, respectively (p < 0.05). Comparison of subgroups of diffuse cardiosclerosis and PICS did not reveal significant changes (p > 0.05) in any group of patients. The indicators of catestatin in the control group had significant differences in the form of an increase in the concentration of the peptide, compared to patients with stable angina pectoris, PICS and diffuse cardiosclerosis in all studied groups (p < 0.05). Evaluation of relationships between serum catestatin levels and clinical variants of coronary heart disease demonstrated a stable inverse relationship between catestatin and stable angina pectoris (r = -0.67, p < 0.05) and

Keywords:

catestatin, chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus, obesity, coronary heart disease.

Pathologia.

2024;21(3):205-210

PICS ($r = -0.42$, $p < 0.05$), and with regard to metabolic diseases, a medium-strength inverse relationship with type 2 diabetes was also established ($r = -0.54$, $p < 0.05$).

Conclusions. The concentration of catestatin in blood serum had the lowest values in the group of patients with chronic heart failure of ischemic origin with concomitant diabetes mellitus type 2 and obesity, compared to the isolated course of chronic heart failure ($p < 0.05$), which confirms the anti-inflammatory effects of catestatin and its connection with the insulin resistance progression. Among the clinical variants of coronary heart disease, the lowest levels of catestatin were demonstrated by patients with stable angina pectoris and post-infarction atherosclerosis ($r = -0.67$ and $r = -0.42$, $p < 0.05$, respectively), which indicates the association of this biomarker with various clinical variants of coronary heart disease.

Катестатин – ендогенний пептид, який відіграє важливу роль у регуляції серцево-судинної системи та метаболічних процесів в організмі. Він утворюється шляхом протеолізу хромограніну А – білка, який зберігається в секреторних гранулах ендокринних і нейроендокринних клітин [1]. Останнім часом катестатин став об'єктом наукових досліджень завдяки властивим йому плейотропним ефектам: антигіпертензивним, антиоксидантним і протизапальним [2].

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є поширеним і тяжким клінічним синдромом, що спричиняє високу смертність і зниження якості життя пацієнтів. Відомо, що запальні процеси та порушення метаболізму ліпідів і вуглеводів відіграють ключову роль у патогенезі ХСН. Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) й ожиріння – головні фактори ризику розвитку ХСН. Це обґрунтовує необхідність продовжити вивчати механізми взаємодії між цими патологічними станами [3].

У результаті нещодавніх досліджень показано, що катестатин може мати важливе значення в патогенезі ХСН, ЦД 2 типу й ожиріння. Так, встановлено, що рівень катестатину в плазмі крові знижений у таких пацієнтів, і це може свідчити про його захисну роль [4]. Катестатин може знижувати артеріальний тиск, покращувати функцію ендотелію, пригнічувати окиснювальний стрес і запалення. Це робить його потенційним біомаркером і терапевтичним агентом у лікуванні ХСН, ЦД 2 типу та ожиріння. Втім, недостатньо вивченим залишається зв'язок катестатину з ХСН при ішемічній хворобі серця (ІХС), і зокрема в умовах коморбідності, через обмежену кількість спостережних досліджень, а отже поки що немає змоги зробити чіткі висновки про його діагностичну користь.

Доцільним вважаємо пошук зв'язку між рівнем катестатину та ХСН на фоні різних клінічних форм ІХС, ЦД 2 типу й ожиріння, а також оцінювання можливостей використання катестатину в діагностичних і терапевтичних стратегіях у клінічній практиці.

Мета роботи

Оцінити рівні циркулюючого катестатину та встановити взаємозв'язки з різними клінічними варіантами ішемічної хвороби серця у хворих на хронічну серцеву недостатність і супутній цукровий діабет 2 типу, ожиріння.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 154 хворих, яких поділили на 4 групи відповідно до виявлених метаболічних порушень. До 1 групи залучили пацієнтів із ХСН, ІХС, ЦД 2 типу й ожирінням ($n = 42$); до другої – хворих на ХСН на фоні ІХС і супутнього ЦД 2 типу ($n = 46$); до третьої – осіб із

супутнім ожирінням ($n = 36$); четверту групу сформовано з хворих, котрі мали ознаки ХСН ішемічного ґенезу без метаболічних порушень ($n = 30$). До контрольної групи залучили 30 практично здорових осіб, які зрівняні за віком і статтю.

Серед обстежених хворих на ХСН І ФК діагностована в 56 (36,4 %) осіб, ІІ ФК – у 54 (35,1 %), ІІІ – у 44 (28,5 %) випадках, згідно з класифікацією Нью-Йоркської Асоціації серця (NYHA). Зазначимо, що 44 (28,6 %) пацієнти мали фракцію викиду (ФВ) на рівні ≤ 40 %, що свідчить про знижену систолічну функцію лівого шлуночка (ЛШ); у 48 (31,2 %) осіб визначено помірно знижену ФВ ЛШ – 41–49 %; у 62 (40,2 %) хворих зафіксована збережена систолічна функція ЛШ з ФВ ≥ 50 % відповідно до фенотипів серцевої недостатності.

Крім того, пацієнтів поділили на підгрупи залежно від клінічної форми ІХС: стабільна стенокардія напруження, постінфарктний кардіосклероз (ПІКС) і дифузний кардіосклероз (табл. 1).

Структура групи пацієнтів за клінічними формами ІХС: стабільна стенокардія напруження діагностована у 12 (28,57 %) проти 16 (38,10 %) пацієнтів із дифузним кардіосклерозом ($\chi^2 = 0,875$, $p = 0,355$) та проти 14 (33,33 %) осіб із ПІКС ($\chi^2 = 0,223$, $p = 0,673$) у групі ХСН при ІХС і ЦД 2 типу, ожирінні; стабільна стенокардія напруження виявлена у 14 (30,43 %) проти 17 (36,96 %) пацієнтів із дифузним кардіосклерозом ($\chi^2 = 0,438$, $p = 0,509$) і проти 15 (32,61 %) осіб із ПІКС ($\chi^2 = 0,050$, $p = 0,823$) у групі ХСН при ІХС і супутньому ЦД 2 типу; стабільна стенокардія напруження визначена у 9 (25,00 %) проти 14 (38,89 %) пацієнтів із дифузним кардіосклерозом ($\chi^2 = 1,597$, $p = 0,207$) і проти 13 (36,11 %) осіб із ПІКС ($\chi^2 = 1,047$, $p = 0,307$) у групі ХСН ішемічного походження з супутнім ожирінням; стабільна стенокардія напруження встановлена у 9 (30,00 %) проти 11 (36,67 %) пацієнтів із дифузним кардіосклерозом ($\chi^2 = 0,300$, $p = 0,584$) і проти 10 (33,33 %) осіб із ПІКС ($\chi^2 = 0,077$, $p = 0,782$) у групі ХСН ішемічного ґенезу без метаболічних порушень.

До дослідження не залучали вагітних, хворих на гострі інфекційні та автоімунні захворювання, дифузні захворювання сполучної тканини, онкологічні захворювання, захворювання гіпофізу та гіпоталамусу, пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю зі зниженням ШКФ менше ніж 35 мл/хв/1,73 м², симптоматичними гіпертензіями, гострим коронарним синдромом і гострим порушенням мозкового кровообігу протягом останніх 6 місяців, осіб із загостренням хронічних або гострими запальними захворюваннями; пацієнтів, у яких в анамнезі були зловживання алкоголем, психічні захворювання; хворих, у яких передбачали високу імовірність порушення протоколу дослідження, а також осіб, котрі не були громадянами України.

Таблиця 1. Розподіл хворих залежно від клінічної форми ішемічної хвороби серця

Форми ІХС	ХСН при ІХС + ЦД 2 типу + ожиріння, n = 42	ХСН при ІХС + ЦД 2 типу, n = 46	ХСН при ІХС + ожиріння, n = 36	ХСН при ІХС без метаболічних порушень, n = 30
Стабільна стенокардія напруження, абс./%	12 (28,57 %)	14 (30,43 %)	9 (25,00 %)	9 (30,00 %)
Дифузний кардіосклероз, абс./%	16 (38,10 %)	17 (36,96 %)	14 (38,89 %)	11 (36,67 %)
ПІКС, абс./%	14 (33,33 %)	15 (32,61 %)	13 (36,11 %)	10 (33,33 %)
χ^2	0,875 0,223	0,438 0,050	1,597 1,047	0,300 0,077
Значущість розбіжностей (p)	=0,355 =0,637	=0,509 =0,823	=0,207 =0,307	=0,584 =0,782

Стандартна методика обстеження хворого передбачала клінічне та лабораторно-інструментальне дослідження згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) 2021 року, Американської діабетичної асоціації (ADA) 2019 року та Міжнародної федерації діабету (IDF) 2018 року. Лабораторні й інструментальні дослідження здійснили на базі КНП «Міська клінічна лікарня № 27» ХМР (м. Харків) та Центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету.

Діагноз ІХС верифіковано відповідно до стандартів Європейського товариства кардіологів, Асоціації кардіологів України, протоколів МОЗ України (Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» від 23.12.2021 № 2857).

ХСН діагностували за класифікацією Робочої групи з серцевої недостатності Українського наукового товариства кардіологів; функціональний клас оцінювали за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (New York Heart Association, NYHA). Діагноз ЦД 2 типу визначали за критеріями Уніфікованого протоколу надання медичної допомоги «Цукровий діабет» (Наказ МОЗ України від 24.07.2024 р. № 1300).

Для визначення рівня катестатину (нг/мл) застосували імуноферментний метод, використали набір реагентів CUSABIO Human Catestatin-1 ELISA Kit згідно з інструкцією, що додана до набору, на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія) в Центральній науково-дослідній лабораторії Харківського національного медичного університету.

Здійснили статистичний аналіз даних методами параметричної та непараметричної статистики. Статистичне комп'ютерне опрацювання результатів виконали за допомогою програмного пакету Statistica 6.0 (StatSoft Inc, США) та Microsoft Office Excel 2010. Результати наведено як середнє значення та похибку середнього значення ($M \pm m$). Під час аналізу вибірок, що не відповідали законам Гаусівського розподілу, використали U-критерій Манна-Вітні для незалежних вибірок. Аналізували достовірності частотного розподілу за критерієм χ^2 з поправкою Мантеля-Хенцеля. Відмінності між групами при розподілі, близькому до нормального, оцінювали за допомогою критерію Пірсона (r).

Результати

У результаті порівняння рівнів циркулюючого катестатину в групі хворих на ХСН при ІХС, ЦД 2 типу й ожирінні визначили достовірно нижчі рівні катестатину у хворих на стабільну стенокардію напруження

порівняно з пацієнтами, у яких діагностовано дифузний кардіосклероз і ПІКС, на 73,25 % та 64,33 % відповідно ($p < 0,05$). Зіставивши з показниками контрольної групи, встановили: концентрація катестатину зменшилась у підгрупі хворих на дифузний кардіосклероз на 73,88 % ($p < 0,05$), з ПІКС – на 80,41 % ($p < 0,05$), зі стабільною стенокардією напруження – на 93,01 % ($p < 0,05$). Не зафіксовано значущих відмінностей у результаті порівняння підгруп хворих на дифузний кардіосклероз і ПІКС ($p > 0,05$).

За результатами оцінювання концентрації катестатину в другій групі хворих (на ХСН і супутній ЦД 2 типу), встановлено: у підгрупі пацієнтів із дифузним кардіосклерозом рівні катестатину на 66,56 % ($p < 0,05$) перевищували показники обстежених зі стабільною стенокардією; натомість, порівнявши дані з підгрупою пацієнтів, котрі мали ПІКС, достовірних відмінностей не виявлено ($p > 0,05$). У хворих на стабільну стенокардію сироватковий рівень катестатину на 63,7 % ($p < 0,05$) нижчий, ніж в осіб із ПІКС. Аналізуючи показники контрольної групи, встановлено достовірно вищі значення катестатину порівняно з параметрами пацієнтів із різними клінічними варіантами ІХС: дифузним кардіосклерозом, ПІКС і стабільною стенокардією – на 26,00 %, 31,84 % та 75,26 % відповідно ($p < 0,05$).

Зіставні результати одержали й щодо пацієнтів третьої групи, у яких діагностовано ХСН на тлі супутнього ожиріння. Сироваткова концентрація катестатину у хворих на стабільну стенокардію зменшувалася порівняно з показником пацієнтів із дифузним кардіосклерозом (на 69,86 %, $p < 0,05$) та з ПІКС (на 69,25 %, $p < 0,05$). Між підгрупами осіб із дифузним кардіосклерозом і ПІКС достовірні відмінності не виявили. Показники катестатину в контрольній групі значущо перевищували такі в підгрупі хворих на дифузний кардіосклероз (на 24,74 %, $p < 0,05$), ПІКС (на 26,23 %, $p < 0,05$) та стабільну стенокардію (на 77,32 %, $p < 0,05$).

У пацієнтів із ХСН ішемічного походження без супутньої метаболічної патології рівні циркулюючого катестатину зменшувалися в підгрупі стабільної стенокардії порівняно з підгрупами дифузного кардіосклерозу та ПІКС (на 58,22 % та на 52,02 % відповідно). Показники катестатину в контрольній групі мали достовірні відмінності. Так, зафіксовано збільшення концентрації пептиду на 9,05 % порівняно з хворими на ПІКС, на 56,36 % щодо показника пацієнтів зі стабільною стенокардією ($p < 0,05$). Порівняння підгруп дифузного кардіосклерозу і ПІКС достовірних змін не виявило ($p > 0,05$).

Оцінювання взаємозв'язків між рівнями катестатину сироватки крові та клінічними варіантами іше-

Таблиця 2. Рівні циркулюючого катестатину при різних клінічних варіантах ішемічної хвороби серця у хворих 1 групи

Показник, одиниці вимірювання	Дифузний кардіосклероз	ПІКС	Стабільна стенокардія	Контрольна група
Катестатин, нг/мл	2,28 ± 0,12	1,71 ± 0,17	0,61 ± 0,23	8,73 ± 0,14
Рівень статистичної значущості	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$ $p_{1,4} < 0,05$	$p_{2,3} < 0,05$ $p_{2,4} < 0,05$	$p_{3,4} < 0,05$	–

Таблиця 3. Рівні циркулюючого катестатину при різних клінічних варіантах ішемічної хвороби серця у хворих 2 групи

Показник, одиниці вимірювання	Дифузний кардіосклероз	ПІКС	Стабільна стенокардія	Контрольна група
Катестатин, нг/мл	6,46 ± 0,15	5,95 ± 0,19	2,16 ± 0,31	8,73 ± 0,14
Рівень статистичної значущості	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$ $p_{1,4} < 0,05$	$p_{2,3} < 0,05$ $p_{2,4} < 0,05$	$p_{3,4} < 0,05$	–

Таблиця 4. Рівні циркулюючого катестатину при різних клінічних варіантах ішемічної хвороби серця у хворих 3 групи

Показник, одиниці вимірювання	Дифузний кардіосклероз	ПІКС	Стабільна стенокардія	Контрольна група
Катестатин, нг/мл	6,57 ± 0,17	6,44 ± 0,16	1,98 ± 0,28	8,73 ± 0,14
Рівень статистичної значущості	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$ $p_{1,4} < 0,05$	$p_{2,3} < 0,05$ $p_{2,4} < 0,05$	$p_{3,4} < 0,05$	–

Таблиця 5. Рівні циркулюючого катестатину при різних клінічних варіантах ішемічної хвороби серця у хворих 4 групи

Показник, одиниці вимірювання	Дифузний кардіосклероз	ПІКС	Стабільна стенокардія	Контрольна група
Катестатин, нг/мл	9,12 ± 0,14	7,94 ± 0,19	3,81 ± 0,18	8,73 ± 0,14
Рівень статистичної значущості	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$ $p_{1,4} > 0,05$	$p_{2,3} < 0,05$ $p_{2,4} < 0,05$	$p_{3,4} < 0,05$	–

Таблиця 6. Взаємозв'язки між рівнями циркулюючого катестатину та клінічними варіантами ішемічної хвороби серця, метаболічними порушеннями ($r_{\text{crit}} = -0,41$)

Показник	Катестатин	r
Стабільна стенокардія	-0,67	<0,05
ПІКС	-0,42	<0,05
Дифузний кардіосклероз	-0,16	>0,05
ЦД 2 типу	-0,54	<0,05
Ожиріння	-0,28	>0,05

мічної хвороби серця показало сильний зворотний зв'язок між катестатином і стабільною стенокардією напруження ($r = -0,67$, $p < 0,05$), помірний зворотний зв'язок – із ПІКС ($r = -0,42$, $p < 0,05$); із дифузним кардіосклерозом встановлено зворотний зв'язок, що не досяг рівня вірогідності ($r = -0,16$, $p > 0,05$). Щодо метаболічних захворювань також визначили зворотний зв'язок середньої сили з ЦД 2 типу ($r = -0,54$, $p < 0,05$), а зв'язок з ожирінням не досяг рівня достовірності ($r = -0,28$, $p > 0,05$). Результати наведено в таблиці 6.

Обговорення

Дослідження останніх років показали, що катестатин відіграє важливу роль у прогресуванні серцевої недостатності, особливо на тлі супутньої метаболічної

патології. Він бере участь у патогенезі ЦД 2 типу й ожиріння, і це зумовлює його потенційну прогностичну цінність для діагностики ускладненого перебігу та декомпенсації ХСН ішемічного походження. Це явище можна пояснити кількома механізмами, що описані в роботах дослідників.

По-перше, хронічне запалення, що є характерним і для серцево-судинної патології, й для метаболічних станів, може знижувати рівень катестатину. Запальні цитокіни, як-от інтерлейкін-6 (IL-6) і фактор некрозу пухлин альфа (TNF- α), можуть пригнічувати синтез хромограніну А і його наступний протеоліз до катестатину [2]. Хронічне запалення також спричиняє окиснювальний стрес, що може пошкоджувати білкові структури та змінювати їхню функціональність [5].

По-друге, інсулінорезистентність, характерна для ЦД 2 типу, часто – для супутньої ХСН та ожиріння, може впливати на рівень катестатину. Інсулінорезистентність призводить до порушення метаболізму глюкози та ліпідів, а отже може негативно впливати на синтез і секрецію хромограніну А. Зниження рівня інсуліну може також спричинити зниження активності ендотеліальних клітин, що продукують хромограніни [6].

По-третє, порушення функції ендотелію є спільною рисою ХСН, ЦД 2 типу й ожиріння. Ендотеліальні клітини відіграють важливу роль у регуляції судинного тонуусу та синтезі вазоактивних речовин, включаючи катестатин [7]. Пошкодження ендотелію через гіперглікемію, високий артеріальний тиск і дисліпідемію може також знижувати секрецію катестатину [8,9].

Важливе значення мають і гормональні зміни, зокрема підвищений рівень лептину у хворих на ожиріння; ці зрушення можуть впливати на рівень катестатину. У дослідженні Gautam K. Vandyopadhyay показано: лептин – гормон, що регулює апетит і метаболізм, в надлишку може спричинити розвиток резистентності до його дії, а це, своєю чергою, може порушувати баланс інших метаболічно активних пептидів, включаючи катестатин [10].

Генетичні фактори та епігенетичні модифікації також можуть відігравати роль у регуляції рівнів катестатину. Поліморфізми в генах, що кодують хромогранін А, або ензими, які беруть участь у його протеолізі, можуть впливати на продукцію та секрецію катестатину [11,12]. Крім того, у праці А. М. Mahmoud показано: такі епігенетичні зміни, як метилювання ДНК і модифікації гістонів, можуть змінювати експресію відповідних генів під впливом хронічних метаболічних стресорів [13].

Втім, за даними окремих досліджень, катестатин може відігравати певну роль у покращенні толерантності до глюкози та інсуліну, що може свідчити про його терапевтичний потенціал під час цих станів. Так, дослідження, опубліковане Diabetes.co.uk, показало, що катестатин може покращити чутливість до глюкози й інсуліну в мишей із ожирінням; на підставі цього науковці дійшли висновку про його сприятливий вплив на метаболічні параметри. Крім того, O. Pankova & O. Korzh встановили, що рівні катестатину пов'язані з метаболічними параметрами. Автори наголосили на його ролі в метаболічному гомеостазі та визначили

потенційну участь катестатину в патофізіології таких станів, як ЦД 2 типу [14].

Втім, фаховий консенсус вказує на зниження рівня катестатину в осіб із метаболічним синдромом, включаючи пацієнтів з ожирінням і цукровим діабетом 2 типу. Це свідчить про складний зв'язок, коли рівень катестатину може бути знижений частіше за цих умов, але й може мати різні рівні залежно від конкретних обставин і стадій захворювання.

Результати, що встановили під час обстеження пацієнтів, не суперечать даним міжнародних досліджень, а отже підтверджують висновки, що зниження рівнів катестатину у хворих на ХСН ішемічного походження, ЦД 2 типу й ожиріння є комплексним процесом, який зумовлений поєднанням прозапальних, метаболічних, судинних і генетичних факторів. Розуміння наведених механізмів відкриває нові перспективи для діагностики та лікування цих захворювань.

Висновки

1. Концентрація катестатину сироватки крові була найнижчою в групі хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного походження на тлі супутнього цукрового діабету 2 типу й ожиріння порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом хронічної серцевої недостатності ($p < 0,05$). Це підтверджує протизапальні ефекти катестатину. Знижені рівні катестатину, зафіксовані в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу й ожирінням, підтверджують його зв'язок із прогресуванням інсулінорезистентності.

2. Найнижчі рівні катестатину визначено у хворих на стабільну стенокардію та постінфарктний кардіосклероз ($r = -0,67$ та $r = -0,42$ відповідно, $p < 0,05$). Це підтверджує асоціацію цього біомаркера з різними клінічними варіантами ішемічної хвороби серця. Встановили зворотний зв'язок середньої сили між рівнем катестатину та цукровим діабетом 2 типу ($r = -0,54$, $p < 0,05$). Отже, катестатин може бути важливим маркером, який характеризує ступінь метаболічних порушень і ризик серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із проявами хронічної серцевої недостатності ішемічного походження й цукровим діабетом 2 типу.

Перспективи подальших досліджень. Моніторинг рівнів катестатину у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного походження і супутню метаболічну патологію, зокрема цукровий діабет 2 типу й ожиріння, може бути спрямований на вивчення можливості його використання як прогностичного маркера для оцінювання ризику прогресування ХСН у пацієнтів із метаболічними порушеннями. Це дасть змогу своєчасно коригувати терапію, а також розробляти персоналізовані підходи до лікування ХСН у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу й ожирінням.

Фінансування

Дослідження здійснено в рамках НДР Харківського національного медичного університету «Розробка стратегії діагностики, лікування та прогнозування перебігу хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу на тлі метаболічних порушень» за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансується з державного бюджету, державний реєстраційний № 0122U000119 (2022–2024 рр.).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 14.08.2024

Після доопрацювання / Revised: 15.10.2024

Схвалено до друку / Accepted: 22.10.2024

Відомості про авторів:

Боровик К. М., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2155-4865

Кадикова О. І., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-0108-0597

Кравчун П. Г., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8285-6763

Information about the authors:

Borovyk K. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine No. 2, Clinical Immunology and Allergology named after Academician L. T. Malaya, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Kadykova O. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine No. 2, Clinical Immunology and Allergology named after Academician L. T. Malaya, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Kravchun P. H., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine No. 2, Clinical Immunology and Allergology named after Academician L. T. Malaya, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

References

- Iyer DR, Venkatraman J, Tanguy E, Vitale N, Mahapatra NR. Chromogranin A and its derived peptides: potential regulators of cholesterol homeostasis. *Cell Mol Life Sci.* 2023;80(9):271. doi: [10.1007/s00018-023-04908-3](https://doi.org/10.1007/s00018-023-04908-3)
- Mahata SK, Corti A. Chromogranin A and its fragments in cardiovascular, immunometabolic, and cancer regulation. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1455(1):34-58. doi: [10.1111/nyas.14249](https://doi.org/10.1111/nyas.14249)
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2022;75(6):523. English, Spanish. doi: [10.1016/j.rec.2022.05.005](https://doi.org/10.1016/j.rec.2022.05.005)
- Zalewska E, Kmiec P, Sworcak K. Role of Catestatin in the Cardiovascular System and Metabolic Disorders. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:909480. doi: [10.3389/fcvm.2022.909480](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.909480)
- Manolis AA, Manolis TA, Manolis AS. Neurohumoral Activation in Heart Failure. *Int J Mol Sci.* 2023;24(20):15472. doi: [10.3390/ijms242015472](https://doi.org/10.3390/ijms242015472)
- Watanabe T. The Emerging Roles of Chromogranins and Derived Polypeptides in Atherosclerosis, Diabetes, and Coronary Heart Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):6118. doi: [10.3390/ijms22116118](https://doi.org/10.3390/ijms22116118)
- Bozic J, Kumric M, Ticinovic Kurir T, Urlic H, Martinovic D, Vilovic M, et al. Catestatin as a Biomarker of Cardiovascular Diseases: A Clinical Perspective. *Biomedicines.* 2021;9(12):1757. doi: [10.3390/biomedicines9121757](https://doi.org/10.3390/biomedicines9121757)
- Xue C, Chen K, Gao Z, Bao T, Dong L, Zhao L, et al. Common mechanisms underlying diabetic vascular complications: focus on the interaction of metabolic disorders, immuno-inflammation, and endothelial dysfunction. *Cell Commun Signal.* 2023;21(1):298. doi: [10.1186/s12964-022-01016-w](https://doi.org/10.1186/s12964-022-01016-w)
- Gallo G, Volpe M, Savoia C. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Front Med (Lausanne).* 2022;8:798958. doi: [10.3389/fmed.2021.798958](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.798958)

10. Bandyopadhyay GK, Vu CU, Gentile S, Lee H, Biswas N, Chi NW, et al. Catestatin (chromogranin A(352-372)) and novel effects on mobilization of fat from adipose tissue through regulation of adrenergic and leptin signaling. *J Biol Chem.* 2012 9;287(27):23141-51. doi: [10.1074/jbc.M111.335877](https://doi.org/10.1074/jbc.M111.335877)
11. Mir SA, Biswas N, Cheung W, Wan J, Webster N, Macedo E, et al. Chromogranin A pathway: from pathogenic molecule to renal disease. *J Hypertens.* 2020;38(3):456-66. doi: [10.1097/HJH.0000000000002295](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002295)
12. Gao W, Liu JL, Lu X, Yang Q. Epigenetic regulation of energy metabolism in obesity. *J Mol Cell Biol.* 2021;13(7):480-99. doi: [10.1093/jmcb/mjab043](https://doi.org/10.1093/jmcb/mjab043)
13. Mahmoud AM. An Overview of Epigenetics in Obesity: The Role of Lifestyle and Therapeutic Interventions. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1341. doi: [10.3390/ijms23031341](https://doi.org/10.3390/ijms23031341)
14. Pankova O, Korzh O. Plasma catestatin levels are related to metabolic parameters in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Heart Vessels.* 2024;39(2):144-59. doi: [10.1007/s00380-023-02318-w](https://doi.org/10.1007/s00380-023-02318-w)