

Катестатин – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности

А.М. Алиева^{✉1}, Н.В. Теплова¹, Е.В. Резник^{1,2}, О.А. Эттингер¹, Р.А. Фараджов¹, Э.А. Хачирова¹, И.В. Ковтюх^{1,3}, И.А. Котикова¹, Д.А. Сысоева¹, И.Р. Бигушев¹, И.Г. Никитин¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №31» Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

³НКЦ №2 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. им. Петровского» (ЦКБ РАН), Москва, Россия

Аннотация

Эпидемия сердечной недостаточности (СН) – одна из проблем, с которыми мировая система здравоохранения сталкивается уже не первое десятилетие. СН является многокомпонентным клиническим синдромом, обусловленным нарушением функции сердца и его патологическим ремоделированием. Кроме широко известных натрийуретических пептидов в настоящее время идентифицирован ряд сердечно-сосудистых биологических маркеров, которые дают клиницистам возможность получить дополнительные возможности в диагностировании, классификации, прогнозировании, а также мониторинге эффективности лечения пациентов с СН. С позиции установления симпатической нагрузки у пациентов с СН представляется весьма перспективной оценка концентраций катестатина. Представленные данные нашего литературного обзора свидетельствуют в пользу того, что катестатин, вероятно, является надежным биологическим маркером активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, а его повышенные концентрации у больных с СН отражают тяжесть патологического процесса. Однако, несмотря на достоверные результаты исследований, клиническая значимость оценки значений данного маркера как отдельно, так и в рамках многомаркерной модели требует дальнейшего изучения в более крупных проспективных клинических исследованиях.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, симпатическая нервная система, катестатин, натрийуретические пептиды, биомаркер

Для цитирования: Алиева А.М., Теплова Н.В., Резник Е.В., Эттингер О.А., Фараджов Р.А., Хачирова Э.А., Ковтюх И.В., Котикова И.А., Сысоева Д.А., Бигушев И.Р., Никитин И.Г. Катестатин – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):726–731. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201873

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Catestatin – a promising biological marker for heart failure: A review

Amina M. Alieva^{✉1}, Natalia V. Teplova¹, Elena V. Reznik^{1,2}, Olga A. Ettinger¹, Rashad A. Faradzhov¹, Elvira A. Khachirova¹, Irina V. Kovtiukh^{1,3}, Irina A. Kotikova¹, Diana A. Sysoeva¹, Il'dar R. Bigushev¹, Igor G. Nikitin¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital №31, Moscow, Russia;

³Scientific Clinical Center №2 of Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia

Abstract

The epidemic of heart failure (HF) is one of the problems that the global health system has been facing for decades. HF is a multicomponent clinical syndrome caused by dysfunction of the heart and its pathological remodeling. In addition to the well-known natriuretic peptides, a number of cardiovascular biological markers have now been identified that provide clinicians with additional opportunities in diagnosing, classifying, predicting, and monitoring the effectiveness of treating patients with HF. From the position of establishing the sympathetic load in patients with HF, it seems very promising to assess the concentrations of catestatin. The presented data of our literature review suggest that catestatin is probably a reliable biological marker of the activity of the sympathetic division of the autonomic nervous system, and its elevated concentrations in patients with HF reflect the severity of the pathological process. However, despite the reliable results of studies, the clinical significance of assessing the values of this marker both separately and in the framework of a multimarker model requires further study in larger prospective clinical studies.

Keywords: heart failure, sympathetic nervous system, catestatin, natriuretic peptides, biomarker

For citation: Alieva AM, Teplova NV, Reznik EV, Ettinger OA, Faradzhov RA, Khachirova EA, Kovtiukh IV, Kotikova IA, Sysoeva DA, Bigushev IR, Nikitin IG. Catestatin – a promising biological marker for heart failure: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):726–731. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201873

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Алиева Амина Магомедовна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: amisha_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579; SPIN-код: 2749-6427

Теплова Наталья Вадимовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-7181-4680

Резник Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач-терапевт, кардиолог, врач функциональной диагностики, ультразвуковой диагностики ГБУЗ «ГКБ №31». E-mail: elenaresnik@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7479-418X; SPIN-код: 3494-9080; Researcher ID: N-6856-2016

Эттингер Ольга Александровна – доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: olga-oett@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1237-3731

✉ **Amina M. Alieva** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: amisha_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579; SPIN code: 2749-6427

Natalia V. Teplova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-7181-4680

Elena V. Reznik – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, City Clinical Hospital №31. E-mail: elenaresnik@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7479-418X; SPIN code: 3494-9080; Researcher ID: N-6856-2016

Olga A. Ettinger – Assoc. Prof. of Hospital Therapy Department, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: olga-oett@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1237-3731

Введение

Во всем мире сердечная недостаточность (СН) является глобальной медицинской, социальной и экономической проблемой [1, 2]. Распространенность СН в мире составляет около 2–3% у взрослого населения. У лиц старше 60 лет риск развития хронической СН (ХСН) достигает более 10% [3]. В Российской Федерации, согласно данным протоколов ЭПОХА-АГ и ЭПОХА-ХСН, распространенность СН составляет около 7% [4].

Согласно современным представлениям СН – очень сложный многокомпонентный синдром, гемодинамическим последствием которого является неспособность сердца обеспечить метаболические потребности и перфузию органов и тканей вследствие формирования структурных и/или функциональных нарушений, которые приводят к уменьшению сердечного выброса и/или росту внутрисердечного давления [3]. Усиление активности нейрогормональных факторов в ответ на уменьшение насосной функции сердца поддерживает кратковременный период компенсации сердечной деятельности. Постепенно, за счет усиленной активности симпатической нервной системы (СНС), обеспечивающей повышение уровня циркулирующих катехоламинов (КА), гиперактивации ренин-ангиотензиновой системы (РАС), явления сердечной декомпенсации нарастают [5]. Постоянная перегрузка СНС и активация РАС приводят к электрическому и структурному ремоделированию сердца с развитием его гипертрофии и фиброза [6].

Хроническая гиперактивация СНС является одним из главных патофизиологических механизмов при ХСН. На острофазовой стадии усиленная активность СНС компенсирует нарушение сократительной функции сердца, однако на долгосрочных этапах она становится ведущим движущим механизмом дисфункции сердца, так как способствует дезадаптивной гипертрофии миокарда и гибели сердечных клеток [5]. Почти 40 лет назад К. Swedberg и соавт. доложили, что для лиц с СН характерны значимо более высокие уровни норэпинефрина (НЭ) в коронарных и других артериальных сосудах в сравнении с лицами без СН, в то время как чистый выброс НЭ в миокарде у больных с СН был примерно в 20 раз больше, чем у больных без СН [7]. В 1985 г. С. Viquegat и соавт. при обследовании лиц с ХСН показали, что у данной категории больных концен-

трации НЭ и дофамина в плазме крови значительно выше по сравнению с лицами без ХСН, что свидетельствует в пользу повышенной симпатической активности у них [8].

Согласно работам D. Kaye, A. Aggarwal и соавт. при ХСН наблюдается активация норадренергических клеток головного мозга, выступающая в качестве механизма генерализованной симпато-возбуждающей реакции [9, 10]. I. Zucker и соавт. доказали, что РАС – ведущий регулятор активности СНС в головном мозге через рецептор ангиотензина II 1-го типа [11]. Кроме того, еще в 1965 г. С. Chidsey и соавт. представили данные о том, что суточная экскреция с мочой КА и их О-метилированных метаболитов была значимо больше у больных с ХСН и отражала функциональную тяжесть заболевания, определяемую согласно функциональному классу (ФК) Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) [12].

В исследовании G. Katsuomi и соавт. показано, что гиперпродукция КА токсична для сердца, приводит к преждевременному старению и воспалению клеток, повышает регуляцию пути многофункционального опухолевого супрессора р53, продукцию молекул адгезии клетками эндотелия и макрофагами и опосредованно обуславливает нарушение функции клеток сердца [13]. В недавнем исследовании J. Santos и соавт. показали, что чрезмерная адренергическая стимуляция КА приводит к тяжелой вазоконстрикции и спазму коронарных сосудов, ишемии миокарда с последующим его повреждением и некрозом, а также к значительной десенситизации β-адренорецепторов сердца [14].

Поиск новых биологических сердечно-сосудистых маркеров, анализ их патофизиологических аспектов и изменения концентрации под действием различных вариантов лечения позволяют понять многие патогенетические особенности развития и течения СН [15]. Последние десятилетия ознаменовались достаточно глубокими знаниями в этой области, достигнут научный прогресс в изучении биомаркеров, в частности внедрение в клиническую практику натрийуретических пептидов, широко используемых в качестве надежных диагностических и прогностических маркеров [16]. На сегодняшний день определение концентраций мозгового натрийуретического пептида и его N-концевого предшественника (NT-proBNP) является неким «золотым стандартом» диагностики СН и прогнозирования ее течения, однако ограничения, обусловленные

Фараджов Рашад Асадулла оглы – канд. мед. наук, доц. каф. кардиологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: rash2405@icloud.com; ORCID: 0000-0002-5629-7275

Хачирова Эльвира Азреталиевна – канд. мед. наук, ассистент каф. кардиологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: Elchik09@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2523-8907

Ковтюх Ирина Владимировна – ассистент каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. кардиологическим отд-нием, врач-кардиолог НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. им. Петровского» (ЦКБ РАН). ORCID: 0000-0002-9176-1889

Котикова Ирина Александровна – студентка лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kotikova.ia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5352-8499

Сысоева Диана Альбертовна – студентка лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: da_sysoeva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9042-2271

Бигушев Ильдар Руфкатович – студент лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ildar.bigushev@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5449-4876

Никитин Игорь Геннадиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1699-0881

Rashad A. Faradzov – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: rash2405@icloud.com; ORCID: 0000-0002-5629-7275

Elvira A. Khachirova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: Elchik09@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2523-8907

Irina V. Kovtiukh – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University, Scientific Clinical Center №2 of Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery. ORCID: 0000-0002-9176-1889

Irina A. Kotikova – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kotikova.ia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5352-8499

Diana A. Sysoeva – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-9042-2271

Ildar R. Bigushev – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ildar.bigushev@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5449-4876

Igor G. Nikitin – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1699-0881

влиянием многих факторов на их уровни, некая неоднозначность пороговых уровней и низкая информативность при ХСН с нормальной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) определяют необходимость дальнейшего поиска высокочувствительных и специфических лабораторных маркеров [15, 16]. Новые биологические маркеры, такие как маркер фиброза галектин-3, пептидный гормон аденомедулин, стимулирующий фактор роста ST2, хемокин-СХЗСЛ1, неоптерин, суррогатный маркер вазопрессина и др., все больше находят свое место в реальной клинической практике [17, 18]. Также весьма важен мультимаркерный подход для диагностики ХСН, стратификации ее риска и оценки эффективности назначенного лечения [15, 19].

Цель обзора – рассмотреть катестатин (CST) в качестве диагностического и прогностического маркера при СН.

Методология поиска источников

Анализ источников литературы проводился в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct. Рассматривались зарубежные и российские статьи. Поиск проводился соответственно следующим ключевым словам: биологические маркеры, сердечная недостаточность, катестатин, biomarkers, heart failure, catestatin. Наш обзор в основном включает описание исследований, проведенных за последние 10 лет. Также мы ссылаемся на отдельные основополагающие источники, написанные в более ранний период времени.

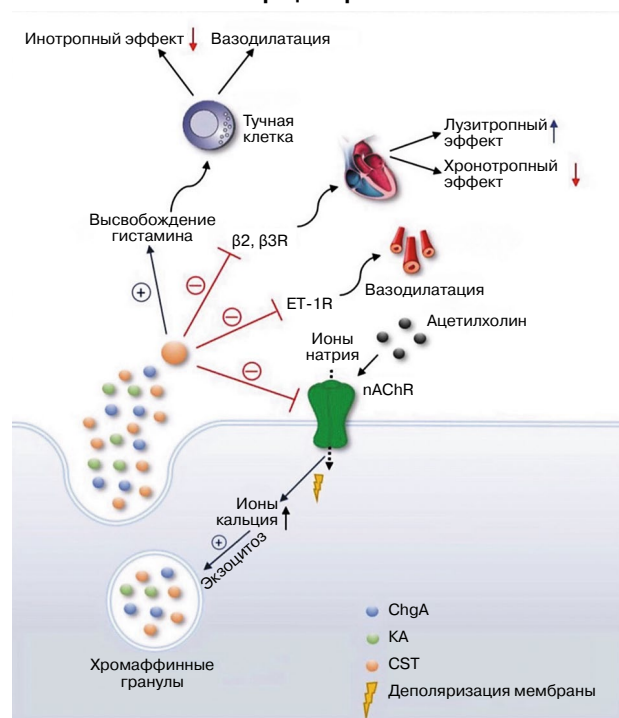
Физиологические эффекты CST

Основной функцией CST, впервые идентифицированно в 1997 г. S. Mahata и соавт. в хромоаффинных (феохромных) клетках мозгового слоя надпочечников, является отрицательная регуляция высвобождения КА посредством механизма неконкурентного и обратимого антагонизма в отношении нейрональных никотиновых холинергических рецепторов (никотиночувствительных холинергических рецепторов, н-холинергических рецепторов – nAChR) [20].

CST представляет собой пептид из 21 аминокислотного фрагмента, который образуется вследствие посттрансляционного расщепления гормона-предшественника хромогранина А (ChgA). ChgA кодируется геном C (ChgA), расположенным на хромосоме 14 в локусе 14q32.12 [21]. ChgA содержит 8–10 двухосновных остатков, которые действуют как участки протеолитического расщепления, что позволяет продуцировать несколько пептидов с различными физиологическими функциями [22]. Эти пептиды включают: вазостатин (ChgA¹⁻⁷⁶), панкреастатин (ChgA²⁵⁰⁻³⁰¹), CST (ChgA³⁵²⁻³⁷²) и серпинин (ChgA⁴¹¹⁻⁴³⁶) [20]. Помимо нейроэндокринных тканей и нервных окончаний ChgA широко распространен в секреторных гранулах кожи, органов чувств и миокарда [23]. ChgA, наряду с другими растворимыми секреторными белками, которые высвобождаются с КА в везикулах, играет важную модулирующую роль в адренергической системе [24].

Кроме того, накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что ChgA у людей также вырабатывается в миокарде, где он вызывает отрицательные инотропные и лузитропные эффекты, что подтверждает нейроэндокринную регуляцию сердечной функции ChgA. При стимуляции симпатических аксонов или хромоаффинных клеток ChgA подвергается внеклеточной посттрансляционной протеолитической обработке с помощью пропротеинконвертаз, в результате чего высвобождается несколько биологически активных полипептидов, включая CST. Впоследствии CST обратимо и неконкурентно противодействует nAChR [25]. Поскольку стимуляция nAChR приводит к экзоцитозу гранул хромоаффина, содержащих множественные нейромедиаторы, нейропептиды и КА, путем антагонизации nAChR CST отрицательно регулирует высвобождение КА аутокринным способом [26]. В частности, наряду с КА

Рис. 1. Связывание CST с рецепторами.



Примечание. Ингибирование nAChR препятствует деполаризации мембраны, что впоследствии предотвращает приток кальция, необходимого для экзоцитоза гранул хромоаффина. Красные линии изображают торможение, синие – стимуляцию; ET-1R – рецептор эндотелина-1; β2, β3R – β-рецепторы [28].

CST ингибирует экзоцитотическое высвобождение нейрорепептида Y, аденозинтрифосфата, хромогранин; таким образом, он стал мощным регулятором передачи нейропептидов в симпато-хромоаффинной системе [26]. Примечательно, что, связываясь с nAChR, CST, как показано, ингибирует десенсбилизацию nAChR-опосредованного высвобождения КА, тем самым способствуя устойчивому высвобождению КА в организме, подвергающемся стрессу [27].

Показано, что CST, помимо nAChR, также связывается с несколькими другими рецепторами (рис. 1) [28]. Связывание рецепторов с последующей активацией различных путей сигнальной трансдукции фактически позволяет CST проявлять множество разнообразных функций. Хотя прямое взаимодействие между рецептором гистамина H₁ и CST еще не оценивалось, исследования на животных показывают, что CST может стимулировать высвобождение гистамина через рецептор-независимый механизм, тем самым проявляя транзитный положительный инотропный эффект, за которым следует длительный отрицательный инотропный эффект в сердце и вазодепрессивная активность [29]. Кроме того, в доклинических исследованиях продемонстрировано, что CST может связывать β₂- и β₃, но не β₁-адренорецепторы, продуцируя отрицательные инотропные и положительные лузитропные эффекты через NO-зависимый путь [29]. В соответствии с этим недавнее исследование показало, что CST эффективно притупляет влияние норадреналина и других митогенных сигналов на β₁- и β₂-адренергические рецепторы, тем самым предоставляя доказательства того, что CST оказывает прямое модулирующее действие на адренергическую передачу. Наконец, некоторая сосудорасширяющая роль CST может быть связана с блокировкой рецепторов эндотелина-1 (ET-1), поскольку CST препятствует ET-1-опосредованной коронарной вазоконстрикции у крыс, и вышеупомянутые эффекты не наблюдались в случае предварительного воздействия на сердце лягушки блокатором рецепторов ET-1 [30, 31].

CST и сердечная недостаточность

Доказано, что CST принимает участие в регуляции сердечно-сосудистой системы (ССС) посредством центральных и периферических механизмов. Инъекция CST в ростральный вентролатеральный продолговатый мозг (RVLM), являющийся ключевым участком контроля артериального давления (АД), приводила к активации бульбоспинальных нейронов, повышению чувствительности барорецепторов и ослаблению чувствительности хеморецепторов и соматосимпатического рефлекса с последующим повышением АД [32]. И наоборот, инъекция CST в каудальный вентролатеральный продолговатый мозг крыс, состоящий из ГАМКергических интернейронов, ингибирующих нейроны RVLM, приводила к снижению симпатической барочувствительности и ослаблению периферического хеморефлекса с последующей гипотензией [33]. Аналогичным образом инъекция CST в центральную миндалину, которая также состоит из тормозных нейронов RVLM, приводила к снижению АД [34]. В целом эти данные указывают на то, что CST в центральной нервной системе действует как возбуждающий пептид. Также на мышцах Chga-KO показано, что CST ослаблял как рефлекторную тахикардию и гипотензию, вызванную введением нитропруссид натрия, так и рефлекторную брадикардию, вызванную фенилэфрининдуцированной гипертензией [35]. Другая регуляторная функция CST в CCC заключается в улучшении variability сердечного ритма, являющейся надежным индикатором взаимодействия между СНС и парасимпатической нервной системой. На модели гипертензивных и гиперadreнергических мышей Chga-KO показано улучшение параметров variability сердечного ритма при лечении CST [36].

Как известно, воспаление играет весомую роль при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). Согласно имеющимся данным воспаление также может быть одним из эффекторных рычагов, через которые CST участвует в регуляции CCC, а именно показано, что CST модулирует несколько функций иммунных клеток. Есть данные о том, что в тучных клетках CST стимулирует высвобождение гистамина более выражено, чем пептид яда осы мастопапан [37]. Важно отметить, что, по-видимому, гистамининдуцированная вазодилатация в значительной степени ответственна за сосудорасширяющие эффекты CST, поскольку она оставалась неизменной после адренергической (как α , так и β) блокады. M. Fung и соавт. вводили CST в дорсальную вену после фармакологической веноконстрикции фенилэфрином и продемонстрировали дозозависимую вазодилатацию [38]. D. Zhang и соавт. продемонстрировали, что CST способен проникать в нейтрофилы и стимулировать высвобождение нескольких мощных белков, включая нейтрофильную желатиназу, ассоциированную с липокалином [39]. Последнее может быть важным, поскольку есть данные, свидетельствующие о том, что липокалин может оказывать положительное влияние на постинфарктное ремоделирование сердца [40].

Таким образом, сердечно-сосудистые эффекты CST являются биологически гетерогенными и плейотропными и включают:

- 1) подавление β -адренергической активации, посредством которой CST оказывает отрицательное инотропное, лизитропное и хронотропное действие;
- 2) прямое сосудорасширяющее воздействие на периферию путем активации тучных клеток, стимуляции ангиогенеза и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов;
- 3) снижение тромбогенности эндотелиальных клеток;
- 4) подавление атеросклероза и воспаления.

Наконец, CST оказывает множественные кардиопротекторные эффекты, такие как уменьшение повреждения вследствие ишемии-реперфузии (I/R) кардиомиоцитов и ослабление неблагоприятного ремоделирования сердца и его гипертрофии [41–43].

Следует отметить, что C. Penna и соавт. были первыми, кто продемонстрировал прямое кардиопротекторное действие CST на кардиомиоциты взрослых крыс, подвергшихся I/R; CST увеличивал жизнеспособность клеток на 65%, улучшал диастолическое давление в ЛЖ и значительно улучшал диастолическое восстановление ЛЖ [44]. Кроме того, показано прямое защитное воздействие CST на кардиомиоциты крыс путем стимуляции фосфоинозитид 3-киназы, протеинкиназы B (PI3K/Akt), пути гликогенсинтазы-киназы-3 бета (GSK3 β), что приводило к сохранению митохондриального мембранного потенциала [45].

Антиапоптотические эффекты CST также получены в результате активации мускаринового ацетилхолинового рецептора типа 2 в кардиомиоцитах, которые подвергались повреждению I/R [46]. Кроме того, S. Chu и соавт. продемонстрировали, что в условиях I/R CST уменьшает апоптотическую гибель кардиомиоцитов, вызванную окислительным стрессом, путем включения активации рецептора β_2 и регуляции передачи сигналов через путь реперфузионного повреждения спасающей киназы (RISK) [47]. Антиапоптотические эффекты CST в условиях экспериментально индуцированного повреждения I/R приводили к уменьшению зоны инфаркта и сохранению антиоксидантных эффектов, обеспечиваемых супероксиддисмутазой и глутатионпероксидазой [40]. Наконец, генотипическое исследование подтвердило, что варианты замещения аминокислот в CST дифференциально регулируют размер инфарктной зоны на крысиной модели повреждения I/R [48].

Клинические исследования, посвященные изучению CST при СН

На сегодняшний день представлены данные небольшого количества исследований, посвященных изучению роли CST при СН.

Согласно данным D. Zhu и соавт. пороговое значение CST 19,73 нг/мл обеспечивает чувствительность 90% и специфичность 50,9% для выявления больных с ХСН стадии В. Представленные данные имеют важное клиническое значение, так как стадия В подразумевает наличие бессимптомной структурной перестройки сердца [49].

L. Liu и соавт. оценивали концентрации CST 228 пациентов с ХСН, группу контроля составили 178 человек. Исследователи обнаружили увеличение уровня маркера по мере утяжеления ФК СН NYHA. При этом статистически значимых отличий в сравнении с группой контроля у больных с I и II ФК NYHA не отмечено. Кроме того, не обнаружено отличий концентрации CST у больных с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ. Многофакторный статистический анализ продемонстрировал, что ФК СН, ее генез (ишемический/неишемический) и скорость клубочковой фильтрации независимо предсказывали концентрацию данного маркера ($p < 0,05$) [50].

J. Vovocas и соавт. определяли уровни CST в сыворотке крови 90 пациентов с острой СН (ОСН). Уровни CST были выше у пациентов с ОСН и инфарктом миокарда в анамнезе по сравнению с пациентами с ОСН без перенесенного инфаркта миокарда ($8,94 \pm 6,39$ нг/мл против $4,90 \pm 2,74$ нг/мл; $p = 0,001$). Концентрации CST не различались у пациентов со сниженной, промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ ($7,74 \pm 5,64$ нг/мл против $5,75 \pm 4,19$ нг/мл против $5,35 \pm 2,77$ нг/мл соответственно; $p = 0,143$). В многофакторном линейном регрессионном анализе CST независимо коррелировал с ФК NYHA ($\beta = 0,491$, $p < 0,001$), отношением окружности талии и бедер ($\beta = -0,237$, $p = 0,026$), уровнем гликированного гемоглобина ($\beta = -0,235$, $p = 0,027$), концентрациями липопротеинов низкой плотности ($\beta = -0,231$, $p = 0,029$), холестерина, не связанного с липопротеинами высокой плотности ($\beta = -0,237$, $p = 0,026$), и высокочувствительного тропонина I ($\beta = -0,221$, $p = 0,030$), частотой госпитализаций и частотой сердечных сокращений в покое ($\beta = -0,201$, $p = 0,036$ и $\beta = -0,242$, $p = 0,030$) [51].

J. Vago и соавт. изучали уровни ST2 и CST у выживших и умерших пациентов с ОЧН (всего 96 человек). Госпитальная летальность составила 6,25%. Уровни ST2 и CST в сыворотке были значительно выше у умерших, чем у выживших [146,6 (межквартильный диапазон IQR 65,9–156,2) нг/мл против 35,3 (IQR 20,6–64,4) нг/мл; $p < 0,001$ и 19,8 (IQR 9,9–156,2) нг/мл против 5,6 (IQR 3,4–9,8) нг/мл соответственно; $p < 0,001$]. Как ST2, так и CST были независимыми предикторами внутрибольничной смерти [коэффициент Ферста – FC 6,00, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,48–15,20; $p = 0,005$ и FC 6,58, 95% ДИ 1,66–21,78 соответственно; $p = 0,003$], в то время как NT-proBNP не был значимым предиктором (FC 1,57, 95% ДИ 0,51–3,99; $p = 0,142$) [52].

F. Peng и соавт. провели исследование, целью которого являлась оценка прогностической значимости CST у больных с ХСН ($n = 202$), средний период наблюдения составил 4,5 года. В течение периода наблюдения у пациентов, умерших от различных причин, включая и ССЗ, уровни биомаркера были достоверно выше по сравнению с выжившими лицами. Регрессионный анализ Кокса показал, что высокие концентрации CST ассоциированы с повышенным риском смертности от всех причин (отношение шансов – ОШ 1,84, 95% ДИ 1,02–3,32; $p = 0,042$) и ССЗ (ОШ 2,4, 95% ДИ 1,26–4,62; $p = 0,008$). Одновременное повышение концентраций BNP (ОШ 5,18, 95% ДИ 1,94–13,87; $p = 0,001$) и CST (ОШ 9,19, 95% ДИ 2,75–30,78; $p < 0,001$) явилось предиктором высокого риска смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смерти [53].

L. Woowies и соавт. провели исследование, посвященное оценке концентраций CST в качестве предиктора комбинированной конечной точки – КТ (незапланированная госпитализация и летальность от всех причин) у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ в течение 24-месячного наблюдения после госпитализации. Исследуемая группа состояла из 52 пациентов европеоидной расы с ХСН II и III ФК по NYHA. Контрольную группу составили 24 здоровых добровольца. Биомаркерами, концентрацию которых оценивали до и после физической нагрузки (ФН), были NT-proBNP, тропонин T и CST; также оценивали вариабельность их концентрации под влиянием ФН. В течение 2-летнего периода наблюдения зарегистрировано 11 КТ. Лица, достигшие КТ в течение периода наблюдения, имели статистически значимо более низкие уровни CST, как до ФН, так и после субмаксимального и максимального уровней ФН. После эргоспирометрии в группе КТ отмечено значимое уменьшение уровня CST, а ROC-анализ и метод Каплана–Мейера продемонстрировали, что параллельная оценка NT-proBNP и CST после ФН позволяет выявлять пациентов с более тяжелым течением заболевания. Авторы сделали вывод, что концентрация CST в плазме крови до и после ФН является ценным прогностическим показателем в отношении смерти от всех причин и незапланированной госпитализации в группе больных с СН со сниженной ФВ ЛЖ при 2-летнем наблюдении [54].

Заключение

СН является многокомпонентным клиническим синдромом, развитие которого приводит к нарушению функции сердца и патологическому его ремоделированию. Кроме широко известных натрийуретических пептидов в настоящее время идентифицированы многочисленные сердечно-сосудистые биологические маркеры, которые дают возможность клиницистам получить дополнительные возможности в диагностике, классификации, прогнозировании, а также мониторинге эффективности проводимого лечения пациентов с СН. С позиции установления симпатической нагрузки у лиц с СН представляется весьма перспективной оценка концентраций CST [55, 56]. Также мы предполагаем, что в будущем центральное место в диагностике данной категории больных прочно займет мультимаркерный подход лабораторной диагностики, включающий в себя одновременную

оценку нескольких биомаркеров (например, CST в сочетании с NT-proBNP, тропонинами, высокочувствительным С-реактивным белком, галектином-3, ST2 и др.) [57–59]. Представленные данные нашего обзора свидетельствуют в пользу того, что CST, вероятно, является надежным биомаркером активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, а его высокие уровни у больных с ХСН отражают тяжесть патологического процесса. Однако, несмотря на достоверные результаты исследований, клиническая значимость оценки значений CST как отдельно, так и в рамках многомаркерной модели требует дальнейшего изучения в более крупных проспективных клинических исследованиях [60, 61].

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Piepoli M, Adamo M, Barison A, et al. Preventing heart failure: a position paper of the Heart Failure Association in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(1):143–68. DOI:10.1002/ejhf.2351
2. Mohanani D, Mewhort H, Shekhar S, et al. Heart Failure Trial Update-Analysis of Recent Data. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;35(9):2792–800. DOI:10.1053/j.jvca.2020.09.085
3. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail. US National Institutes of Health.* 2013;1(1):1–20. DOI:10.1016/j.jchf.2012.10.002
4. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал.* 2016;8:7–13 [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;8:7–13 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
5. Minatoguchi S. Heart failure and its treatment from the perspective of sympathetic nerve activity. *J Cardiol.* 2022;79(6):691–7. DOI:10.1016/j.jjcc.2021.11.016
6. Li L, Hu Z, Xiong Y, Yao Y. Device-Based Sympathetic Nerve Regulation for Cardiovascular Diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:803984. DOI:10.3389/fcvm.2021.803984
7. Swedberg K, Viquerat C, Rouleau JL, et al. Comparison of myocardial catecholamine balance in chronic congestive heart failure and in angina pectoris without failure. *Am J Cardiol.* 1984;54(7):783–6. DOI:10.1016/S0002-9149(84)80208-8
8. Viquerat CE, Daly P, Swedberg K, et al. Endogenous catecholamine levels in chronic heart failure. Relation to the severity of hemodynamic abnormalities. *Am J Med.* 1985;78(3):455–60. DOI:10.1016/0002-9343(85)90338-9
9. Kaye DM, Lambert GW, Lefkowitz J, et al. Neurochemical evidence of cardiac sympathetic activation and increased central nervous system norepinephrine turnover in severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(3):570–8. DOI:10.1016/0735-1097(94)90738-2
10. Aggarwal A, Esler MD, Lambert GW, et al. Norepinephrine turnover is increased in suprabulbar subcortical brain regions and is related to whole-body sympathetic activity in human heart failure. *Circulation.* 2002;105(9):1031–3. DOI:10.1161/hc0902.105724
11. Zucker IH, Schultz HD, Patel KP, et al. Regulation of central angiotensin type 1 receptors and sympathetic outflow in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;297(5):H1557–66. DOI:10.1152/ajpheart.00073.2009
12. Chidsey CA, Braunwald E, Morrow AG. Catecholamine excretion and cardiac stores of norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Med.* 1965;39(3):442–51. DOI:10.1016/0002-9343(65)90211-1
13. Katsuomi G, Shimizu I, Yoshida Y, et al. Catecholamine-induced senescence of endothelial cells and bone marrow cells promotes cardiac dysfunction in mice. *Int Heart J.* 2018;59(4):837–44. DOI:10.1536/ihj.17-313

14. Santos JRJ, Brofferio A, Viana B, Pacak K. Catecholamine-Induced Cardiomyopathy in Pheochromocytoma: How to Manage a Rare Complication in a Rare Disease? *Horm Metab Res*. 2019;51(7):458-69. DOI:10.1055/a-0669-9556
15. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Архивъ внутренней медицины*. 2018;8(5):333-45 [Aliyeva AM, Reznik EV, Hasanova ET, et al. Clinical value of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(5):333-45 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345
16. Гаспарян А.Ж., Шлевков Н.Б., Скворцов А.А. Возможности современных биомаркеров для оценки риска развития желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2020;60(4):101-8 [Gasparyan AZ, Shlevkov NB, Skvortsov AA. Possibilities of modern biomarkers for assessing the risk of developing ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Kardiologia*. 2020;60(4):101-8 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2020.4.n487
17. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И., и др. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):522-6 [Aliyeva AM, Pinchuk TV, Almazova II, et al. Clinical value of blood biomarker ST2 in patients with chronic heart failure. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):522-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.6.200606
18. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., и др. Фракталкин и сердечно-сосудистые заболевания. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):83-6 [Aliyeva AM, Almazova II, Pinchuk TV, et al. Fractalkin and cardiovascular disease. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):83-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.5.200186
19. Ларина В.Н., Лунев В.И. Значение биомаркеров в диагностике и прогнозировании сердечной недостаточности в старшем возрасте. *Архивъ внутренней медицины*. 2021;11(2):98-110 [Larina VN, Lunev VI. The Value of Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Heart Failure in Older Age. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021;11(2):98-110 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2021-11-2-98-110
20. Mahata SK, O'Connor DT, Mahata M, et al. Novel autocrine feedback control of catecholamine release: A discrete chromogranin a fragment is a noncompetitive nicotinic cholinergic antagonist. *J Clin Invest*. 1997;100(6):1623-33. DOI:10.1172/JCI119686
21. Mahata SK, Kiranmayi M, Mahapatra NR. Catestatin: A Master Regulator of Cardiovascular Functions. *Curr Med Chem*. 2018;25:1352-74. DOI:10.2174/0929867324666170425100416
22. Biswas N, Rodriguez-Flores JL, Courel M, et al. Cathepsin L colocalizes with chromogranin a in chromaffin vesicles to generate active peptides. *Endocrinology*. 2009;150:3547-57. DOI:10.1210/en.2008-1613
23. Bianco M, Gasparri AM, Colombo B, et al. Chromogranin A Is Preferentially Cleaved into Proangiogenic Peptides in the Bone Marrow of Multiple Myeloma Patients. *Cancer Res*. 2016;76:1781-91. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-15-1637
24. Pasqua T, Angelone T, Spena A, Cerra MC. Biological Roles of the Eclectic Chromogranin-A-derived Peptide Catestatin. *Curr Med Chem*. 2017;24(31):3356-72. DOI:10.2174/0929867324666170616104759
25. Kraszewski S, Drabik D, Langner M, et al. A molecular dynamics study of catestatin docked on nicotinic acetylcholine receptors to identify amino acids potentially involved in the binding of chromogranin A fragments. *Phys Chem Chem Phys*. 2015;17(26):17454-60. DOI:10.1039/c4cp02491e
26. Sahu BS, Mohan J, Sahu G, et al. Molecular interactions of the physiological anti-hypertensive peptide catestatin with the neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *J Cell Sci*. 2012;125(Pt. 9):2323-37. DOI:10.1242/jcs.103176. Erratum in: *J Cell Sci*. 2012;125(Pt. 11):2787. Obbineni, Jagan M [corrected to Mohan, Jagan].
27. Taupenot L, Mahata SK, Mahata M, et al. Interaction of the catecholamine releaseinhibitory peptide catestatin (human chromogranin A (352372)) with the chromaffin cell surface and Torpedo electroplax: Implications for nicotinic cholinergic antagonism. *Regul Pept*. 2000;95:9717. DOI:10.1016/S0167-0115(00)00135-X
28. Bozic J, Kumric M, Ticinovic Kurir T, et al. Catestatin as a Biomarker of Cardiovascular Diseases: A Clinical Perspective. *Biomedicine*. 2021;9(12):1757. DOI:10.3390/biomedicine9121757
29. Angelone T, Quintieri AM, Brar BK, et al. The antihypertensive chromogranin a peptide catestatin acts as a novel endocrine/paracrine modulator of cardiac inotropism and lusitropism. *Endocrinology*. 2008;149:4780-93. DOI:10.1210/en.2008-0318
30. Zhang YM, Zhang ZY, Wang RX. Protective Mechanisms of Quercetin against Myocardial Ischemia Reperfusion Injury. *Front Physiol*. 2020;11:956. DOI:10.3389/fphys.2020.00956
31. Mazza R, Gattuso A, Mannarino C, et al. Catestatin (chromogranin A344364) is a novel cardiosuppressive agent: Inhibition of isoproterenol and endothelin signaling in the frog heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295:H113-22. DOI:10.1152/ajpheart.00172.2008
32. Gaede AH, Pilowsky PM. Catestatin in rat RVLN is sympathoexcitatory, increases barosensitivity, and attenuates chemosensitivity and the somatosympathetic reflex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;299:R1538-545. DOI:10.1152/ajpregu.00335.2010
33. Gaede AH, Pilowsky PM. Catestatin, a chromogranin A-derived peptide, is sympathoinhibitory and attenuates sympathetic barosensitivity and the chemoreflex in rat CVLM. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012;302:R365-72. DOI:10.1152/ajpregu.00409.2011
34. Avolio E, Mahata SK, Mantuano E, et al. Antihypertensive and neuroprotective effects of catestatin in spontaneously hypertensive rats: Interaction with GABAergic transmission in amygdala and brainstem. *Neuroscience*. 2014;270:48-57. DOI:10.1016/j.neuroscience.2014.04.001
35. Gayen JR, Gu Y, O'Connor DT, Mahata SK. Global disturbances in autonomic function yield cardiovascular instability and hypertension in the chromogranin a null mouse. *Endocrinology*. 2009;150:5027-35. DOI:10.1210/en.2009-0429
36. Dev NB, Gayen JR, O'Connor DT, Mahata SK. Chromogranin A and the autonomic system: Decomposition of heart rate variability by time and frequency domains, along with non-linear characteristics during chromogranin A ablation, with rescue by its catestatin. *Endocrinology*. 2010;151:2760-68. DOI:10.1210/en.2009-1110
37. Krüger PG, Mahata SK, Helle KB. Catestatin (CgA344364) stimulates rat mast cell release of histamine in a manner comparable to mastoparan and other cationic charged neuropeptides. *Regul Pept*. 2003;114:29-35. DOI:10.1016/S0167-0115(03)00069-7
38. Fung MM, Salem RM, Mehtani P, et al. Direct vasoactive effects of the chromogranin A (CHGA) peptide catestatin in humans in vivo. *Clin Exp Hypertens*. 2010;32:278-87. DOI:10.3109/10641960903265246
39. Zhang D, Shooshtarizadeh P, Laventie BJ, et al. Two chromogranin a-derived peptides induce calcium entry in human neutrophils by calmodulin-regulated calcium independent phospholipase A2. *PLoS ONE*. 2009;4:e4501. DOI:10.1371/journal.pone.0004501
40. Frodermann V, Nahrendorf M. Neutrophil-macrophage cross-talk in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2017;38:198-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw085
41. Bassino E, Fornero S, Gallo MP, et al. Catestatin exerts direct protective effects on rat cardiomyocytes undergoing ischemia/reperfusion by stimulating PI3K-Akt-GSK3β pathway and preserving mitochondrial membrane potential. *PLoS ONE*. 2015;10:e0119790. DOI:10.1371/journal.pone.0119790
42. Chu SY, Peng F, Wang J, et al. 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*. 2020;123:170200. DOI:10.1016/j.peptides.2019.170200
43. Zivkovic PM, Matetic A, Tadin Hadjina I, et al. Serum Catestatin Levels and Arterial Stiffness Parameters Are Increased in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med*. 2020;9:628. DOI:10.3390/jcm9030628
44. Penna C, Alloati G, Gallo MP, et al. Catestatin improves post-ischemic left ventricular function and decreases ischemia/reperfusion injury in heart. *Cell Mol Neurobiol*. 2010;30:1171-9. DOI:10.1007/s10571-010-9598-5
45. Kumric M, Ticinovic Kurir T, Borovac JA, Bozic J. The Role of Natural Killer (NK) Cells in Acute Coronary Syndrome: A Comprehensive Review. *Biomolecules*. 2020;10:1514. DOI:10.3390/biom10111514
46. Liao F, Zheng Y, Cai J, et al. Catestatin attenuates endoplasmic reticulum induced cell apoptosis by activation type 2 muscarinic acetylcholine receptor in cardiac ischemia/reperfusion. *Sci Rep*. 2015;5:16590. DOI:10.1038/srep16590
47. Chu SY, Peng F, Wang J, et al. 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*. 2020;123:170200. DOI:10.1016/j.peptides.2019.170200
48. Brar BK, Helgeland E, Mahata SK, et al. Human catestatin peptides differentially regulate infarct size in the ischemic-reperfused rat heart. *Regul Pept*. 2010;165:63-70. DOI:10.1016/j.regpep.2010.07.153
49. Zhu D, Wang F, Yu H, et al. Catestatin is useful in detecting patients with stage B heart failure. *Biomarkers*. 2011;16(8):691-7. DOI:10.3109/1354750X.2011.629058
50. Liu L, Ding W, Li R, et al. Plasma levels and diagnostic value of catestatin in patients with heart failure. *Peptides*. 2013;46:20-5. DOI:10.1016/j.peptides.2013.05.003
51. Borovac JA, Glavas D, Susilovic Grabovac Z, et al. Catestatin in Acutely Decompensated Heart Failure Patients: Insights from the CATSTAT-HF Study. *J Clin Med*. 2019;8(8):1132. DOI:10.3390/jcm8081132
52. Borovac JA, Glavas D, Susilovic Grabovac Z, et al. Circulating sST2 and catestatin levels in patients with acute worsening of heart failure: a report from the CATSTAT-HF study. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2818-28. DOI:10.1002/ehf2.12882
53. Peng F, Chu S, Ding W, et al. The predictive value of plasma catestatin for all-cause and cardiac deaths in chronic heart failure patients. *Peptides*. 2016;86:112-7. DOI:10.1016/j.peptides.2016.10.007
54. Wołowicz Ł, Rogowicz D, Banach J, et al. Catestatin as a New Prognostic Marker in Stable Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction in Two-Year Follow-Up. *Dis Markers*. 2020;2020:8847211. DOI:10.1155/2020/8847211
55. Ottesen AH, Carlson CR, Louch WE, et al. Glycosylated Chromogranin A in Heart Failure: Implications for Processing and Cardiomyocyte Calcium Homeostasis. *Circ Heart Fail*. 2017;10(2):e003675. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003675
56. 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
57. Алиева А.М., Телова Н.В., Батов М.А., и др. Пентраксин-3 – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности: литературный обзор. *Consilium Medicum*. 2022;24(1):53-9. DOI:10.26442/20751753.2022.1.201382
58. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Воронкова К.В., и др. Неоптерин – биомаркер хронической сердечной недостаточности (обзор современной литературы). *Consilium Medicum*. 2021;23(10):756-9. DOI:10.26442/20751753.2021.10.201113
59. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., и др. Значение копептина в диагностике и прогнозе течения сердечно-сосудистых заболеваний. *Клиническая медицина*. 2020;98(3):203-9. DOI:10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209
60. Zalewska E, Kmiec P, Sworczak K. Role of Catestatin in the Cardiovascular System and Metabolic Disorders. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:909480. DOI:10.3389/fcvm.2022.909480
61. Мещеряков Ю.В., Губарева И.В., Губарева Е.Ю., Алексеева А.Ю. Роль катестатина в развитии и декомпенсации сердечной недостаточности: обзор литературы. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(53):4492. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4492

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.07.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022