

## Изучение взаимосвязи плазменного катестатина и параметров вариабельности сердечного ритма у мужчин среднего возраста с гипертонической болезнью

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

**Цель.** Изучить особенности плазменного уровня катестатина у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) разного сердечно-сосудистого риска и оценить его взаимосвязи с показателями вариабельности сердечного ритма (ВСР).

**Материал и методы.** Обследованы 180 мужчин в возрасте 30-50 лет, распределенные на группы: 1 группа (n=28) — пациенты с ГБ среднего риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), 2 группа (n=76) — пациенты с ГБ высокого риска ССО, группа 3 (n=31) — пациенты с ГБ очень высокого риска ССО. Группу контроля составили здоровые мужчины с нормальным артериальным давлением (АД) (n=45). Определяли плазменный катестатин (нг/мл), проводили холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ).

**Результаты.** Выявлена закономерность снижения концентрации катестатина по мере возрастания риска ССО у больных ГБ, но достоверно значимых отличий между исследуемыми группами не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

Получены корреляции катестатина с показателями эхокардиографии: толщина задней стенки левого желудочка ( $r = -0,523$ ;  $p = 0,045$ ) и толщина межжелудочковой перегородки ( $r = -0,523$ ,  $p = 0,045$ ) в диастолу в группе 2; толщина задней стенки левого желудочка ( $r = 0,258$ ;  $p = 0,035$ ) и толщина межжелудочковой перегородки ( $r = 0,254$ ;  $p = 0,038$ ) в систолу в группе 3.

У пациентов 2 группы выявлены прямые взаимосвязи концентраций катестатина с показателем симпатикотонии LF/HF в течение всего времени наблюдения ( $r = 0,301$ ;  $p = 0,019$ ) и во время бодрствования ( $r = 0,308$ ;  $p = 0,019$ ); обратные — с показателями парасимпатического тонуса: nHF в течение всего времени наблюдения ( $r = -0,318$ ;  $p = 0,013$ ) и во время бодрствования ( $r = -0,342$ ;  $p = 0,007$ ), pNN50 днем ( $r = -0,270$ ;  $p = 0,037$ ).

**Заключение.** Снижение концентраций катестатина у пациентов с ГБ ассоциировано с прогрессированием ГБ и повышением сердечно-сосудистого риска. Предполагается, что катестатин участвует в формировании ВСР у пациентов с ГБ.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(1):12–17

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-12-17>

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, катестатин, вариабельность сердечного ритма, сердечно-сосудистый риск.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Финансирование.** Гранты Губернатора Самарской области в области науки и техники в I полугодии 2017 и 2018гг, Самарский областной конкурс “Молодой Ученый” 2018 года.

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

Губарева Е. Ю.\* — очный аспирант кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-6824-3963, Крюков Н. Н. — зав. кафедрой внутренних болезней, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4162-6216, Губарева И. В. — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-1881-024X.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

[ekaterina.ju.gubareva@gmail.com](mailto:ekaterina.ju.gubareva@gmail.com)

HF — мощность частотных составляющих в диапазоне высоких частот, LF — мощность частотных составляющих в диапазоне низких частот, nHF — нормализованная мощность в диапазоне высоких частот, pNN50 — процент последовательных интервалов NN, различающихся на 50 мс и более, АД — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ВНС — вегетативная нервная система, ВСР — вариабельность сердечного ритма, ГБ — гипертоническая болезнь, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ХМ ЭКГ — Холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 22.12.2018

Рецензия получена 10.01.2019

Принята к публикации 14.01.2019



## The relationship of plasma catestatin and heart rate variability parameters in middle-aged men with primary hypertension

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

**Aim.** To study the catestatin plasma level in patients with primary hypertension of different cardiovascular risk and to assess its relationship with heart rate variability (HRV) parameters.

**Material and methods.** One hundred eighty men aged 30-50 years were divided into groups: group 1 (n=28) — hypertensive patients with medium risk of developing cardiovascular complications (CVC), group 2 (n=76) — hypertensive patients with high risk of CVC, group 3 (n=31) — hypertensive patients with very high risk of CVC. The control group consisted of healthy men with normal blood pressure (BP) (n=45). We determined plasma catestatin (ng/ml) and conducted Holter monitoring.

**Results.** A pattern was found to reduce the concentration of catestatin with increasing risk of CVC in hypertensive patients, but there were no significant differences between the studied groups ( $p > 0,05$ ).

We determined corrections between catestatin levels and echocardiography thickness of left ventricular posterior wall ( $r = -0,523$ ;  $p = 0,045$ ) and interventricular septum ( $r = -0,523$ ,  $p = 0,045$ ) in diastole in group 2; thickness of left ventricular posterior wall ( $r = 0,258$ ;  $p = 0,035$ ) and interventricular septum ( $r = 0,254$ ;  $p = 0,038$ ) in systole in group 3. In patients of group 2, direct correlations of catestatin levels and sympathicotonia LF/HF were revealed during the whole observation period ( $r = 0,301$ ;  $p = 0,019$ ) and during

wakefulness ( $r = 0,308$ ;  $p = 0,019$ ); inverse correlations — with parameters of parasympathetic tone: nHF during the whole observation time ( $r = -0,318$ ;  $p = 0,013$ ) and during wakefulness ( $r = -0,342$ ;  $p = 0,007$ ), pNN50 in the afternoon ( $r = -0,270$ ;  $p = 0,037$ ).

**Conclusion.** A decrease in catestatin concentrations in hypertensive patients is associated with the progression of disease and an increase in cardiovascular risk. It is assumed that catestatin is involved in the formation of HRV in patients with primary hypertension.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(1):12–17

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-12-17>

**Key words:** hypertension, catestatin, heart rate variability, cardiovascular risk.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

**Funding.** Grants of the Governor of the Samara region in science and technology in the first half of 2017 and 2018, the Samara regional competition “Young Scientist” in 2018.

Симпатикотония является одним из путей регуляции сосудистого тонуса и способствует развитию гемодинамических, метаболических и реологических изменений, приводящих к развитию артериальной гипертензии (АГ), структурному ремоделированию органов-мишеней и развитию ССО [1, 2]. Неоднократно доказана зависимость частоты возникновения жизнеопасных аритмий от повышения симпатического тонуса и угнетения парасимпатического, поэтому были разработаны новые методы оценки состояния регуляции вегетативной нервной системы (ВНС), среди которых особое место занимает вариабельность сердечного ритма (ВСР).

Главная диагностическая ценность ВСР у больных ГБ состоит в том, что метод является независимым предиктором риска развития осложнений и вне зависимости от наличия или отсутствия поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний позволяет определить тактику ведения пациентов [3, 4].

Основными методами оценки ВСР являются спектральный и временной анализ электрокардиограммы, используемые сегодня во всех серийных системах ХМ ЭКГ. Математические подходы временного анализа отражают степень выраженности синусовой аритмии. Повышение параметров временного анализа ВСР связано с усилением парасимпатических влияний, а их снижение — с активацией симпатического тонуса. Спектральный анализ использует мощности разного диапазона частот, позволяя оценить степень вагосимпатического баланса [4].

В 1997г в хромоаффинных клетках мозгового вещества надпочечников был идентифицирован пептид, обладающий ингибиторным по отношению к катехоламинам действием, в честь которого был назван катестатином [5-7].

Катестатин состоит из 21 аминокислотного остатка, образуется в результате взаимодействия эндогенных протеаз с С-концом гликопротеина хромогранина А и выбрасывается везикулами хромоаффинных клеток совместно с АТФ, хромогранинном А, катехоламинами и нейропептидом Y в результате экзоцитоза, стимулированного эфферентными влияниями [5-7]. Он рассматривается клиническими исследованиями [6, 7] в качестве буфера, действие которого направлено против повреждения органов сердечно-сосудистой системы до начала заболевания.

Катестатин обладает антигипертензивным, вазодилататорным, ангиогенным и анти-апоптотическим действием [5, 6]. Учитывая физиологическое дей-

ствие катестатина в механизмах, реализующих действие триггерных факторов и приводящих к формированию АГ, было предположено, что он участвует в патогенезе АГ, что позволяет рассматривать его в качестве патогенетического фактора ГБ и потенциального маркера риска ССО.

Цель исследования: изучить особенности плазменного уровня катестатина у пациентов с ГБ разного риска ССО и оценить его взаимосвязи с показателями ВСР.

### Материал и методы

Основа работы — анализ собственных клинических и лабораторных исследований больных с ГБ, находящихся на стационарном обследовании и/или лечении. В соответствии с Европейскими клиническими рекомендациями по лечению АГ ESH/ESC 2018 года [8] обследованы и включены в исследование 180 пациентов мужского пола в возрасте 30-50 лет. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Исследуемые были распределены на группы: 1 группа (n=28) — пациенты с ГБ среднего риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), 2 группа (n=76) — пациенты с ГБ высокого риска ССО, группа 3 (n=31) — пациенты с ГБ очень высокого риска ССО. Группу контроля составили здоровые мужчины с нормальным АД (n=45).

Клиническая характеристика групп пациентов представлена в таблице 1. Данные представлены в виде среднего и ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Пациенты были однородны по гендерному признаку, сопоставимы по возрасту и получаемому лечению. У больных 3 группы длительность ГБ выше, чем у пациентов 1 и 2 группы.

Критерии включения в исследование: мужской пол, возраст 30-50 лет, диагноз "ГБ" и согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: пациенты моложе 30 и старше 50 лет; вторичная АГ; ишемическая болезнь сердца; острое нарушение мозгового кровообращения, перенесенный инфаркт миокарда в течение 6 месяцев перед обследованием; хроническая сердечная недостаточность; кардиомиопатии; фибрилляция предсердий; гемодинамически значимые клапанные пороки сердца (врожденные и прио-

Таблица 1

Клиническая характеристика групп обследованных

| Показатель                      | Группа 1     | Группа 2                    | Группа 3                                 | Группа контроля |
|---------------------------------|--------------|-----------------------------|--|-----------------|
| 1                               | 2            | 3                           | 4  | 5               |
| Количество пациентов, n         | 28           | 76                          | 31                                       | 45              |
| Возраст, годы                   | 35,72±5,43   | 43,11±6,05* <sup>**</sup>   | 44,13±5,36* <sup>#</sup>                 | 38,71±6,09      |
| Курение, %                      | 38,8         | 47,4                        | 45,2                                     | 42,2            |
| Отягощенная наследственность, % | 27,8         | 40,8                        | 41,9                                     | 35,6            |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>          | 27,75±3,89*  | 28,70±3,94*                 | 30,06±5,65*                              | 25,39±3,71      |
| САД ср., мм рт.ст.              | 126,67±7,35* | 126,03±10,36*               | 137,29±14,13* <sup>#</sup> <sup>##</sup> | 116,93±6,71     |
| ДАД ср., мм рт.ст.              | 78,89±8,46   | 82,15±8,31                  | 87,43±8,99* <sup>##</sup>                | 76,44±7,32      |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>         | 92,59±18,04  | 117,06±31,86* <sup>**</sup> | 123,25±30,86* <sup>#</sup>               | 89,80±19,41     |
| ИОТ ЛЖ                          | 0,35±0,05    | 0,40±0,07* <sup>**</sup>    | 0,44±0,07* <sup>#</sup> <sup>##</sup>    | 0,35±0,05       |
| ТКИМ ОСА справа, мм             | 0,76±0,10*   | 0,96±0,21* <sup>**</sup>    | 1,01±0,20* <sup>#</sup>                  | 0,88±0,21       |
| ТКИМ ОСА слева, мм              | 0,78±0,11    | 1,00±0,23* <sup>**</sup>    | 1,01±0,24* <sup>#</sup>                  | 0,88±0,21       |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | 102,47±12,38 | 98,88±13,53                 | 102,35±9,80                              | 102,56±11,25    |
| МАУ, мг/мл                      | 10,00±8,49   | 46,33±30,87                 | 39,00±21,34                              | 43,75±33,76     |
| ХС общий, ммоль/л               | 4,72±1,13    | 5,36±1,06**                 | 5,23±1,14                                | 5,33±1,26       |
| ХС ЛПНП, ммоль/л                | 3,12±1,39    | 3,69±1,12                   | 3,53±1,10                                | 3,62±1,14       |
| ХС ЛПВП, ммоль/л                | 1,06±0,28    | 1,15±0,37                   | 1,12±0,35                                | 1,22±0,35       |
| Триглицериды, ммоль/л           | 1,56±0,72    | 1,92±1,03                   | 1,83±0,92                                | 1,57±0,90       |
| Индекс атерогенности            | 3,98±1,27    | 3,95±1,39                   | 3,93±1,56                                | 3,67±1,57       |
| Глюкоза, ммоль/л                | 5,44±0,48    | 5,60±0,62                   | 5,98±1,61*                               | 5,43±0,50       |
| Калий, ммоль/л                  | 4,63±0,44    | 4,44±0,40                   | 4,46±0,45                                | 4,49±0,31       |
| Натрий, ммоль/л                 | 140,67±1,78  | 140,32±2,28                 | 140,50±1,82                              | 141,17±2,29     |
| Хлориды, ммоль/л                | 106,75±2,77  | 106,88±2,22                 | 105,75±2,43                              | 106,34±2,61     |
| Магний, ммоль/л                 | 0,86±0,08    | 0,87±0,07                   | 0,88±0,10                                | 0,85±0,04       |
| Катестатин, нг/мл               | 10,17±5,88   | 8,54±4,26                   | 8,39±3,79                                | 8,29±5,37       |

**Примечание:** \* — достоверно значимые различия (p<0,05) между группой контроля и группами больных, # — достоверно значимые различия (p<0,05) между 1 и 3 группами, \*\* — достоверно значимые различия (p<0,05) между 1 и 2 группами пациентов, ## — достоверно значимые различия (p<0,05) между 2 и 3 группами пациентов.

**Сокращения:** ДАД ср. — средние значения диастолического артериального давления, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ИОТ ЛЖ — индекс относительной толщины стенок левого желудочка, МАУ — микроальбуминурия, САД ср. — средние значения систолического артериального давления, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТКИМ ОСА — толщина комплекса интим-медиа общей сонной артерии, ХС — холестерин, ХС ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ХС ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

бретенные); хроническая болезнь почек III-V стадии и почечная недостаточность; сахарный диабет; нейроэндокринные опухоли; диффузно-токсический зоб; гиперпаратиреоз; артрит (системный ревматоидный, гигантоклеточный); синдром системно-воспалительного ответа; хронический атрофический гастрит; панкреатит; воспалительные заболевания кишечника; синдром раздраженного кишечника; декомпенсированные заболевания печени и печеночная недостаточность; хронические заболевания легких и отказ от участия в исследовании.

Катестатин определяли методом ИФА с помощью наборов “RayBiotech” (США), концентрацию выражали в нг/мл.

В соответствии с Рекомендациями Американского эхокардиографического общества (ASE), в положении лежа, после 10 минутного пребывания в покое проводили эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) [9].

ХМ ЭКГ выполнялось с использованием мониторинговой системы КР-01 “Кардиан” (Республика Беларусь). ВСП оценивалась с использованием методов анализа временной и частотной областей.

Анализ данных выполняли с помощью статистических пакетов Statistica 7,0 и SPSS 11.5. и применением методов параметрической и непараметрической статистики [10]. Оценивалась форма распределения изучаемых показателей в выборке и соответствие ее нормальному закону распределения. Большинство изучаемых показателей в выборке соответствовало нормальному закону распределения, при выявлении отклонений от которого применяли ранговые методы анализа данных.

Сравнения количественных показателей в исследуемых группах проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа и анализа Краскела-Уоллиса. U-критерий Манна-Уитни-Вилкоксона использовался для сравнения двух групп, исследова-

Таблица 2

## Данные ХМ ЭКГ пациентов

| Показатель                     | Группа 1<br>(n=28) | Группа 2<br>(n=76) | Группа 3<br>(n=31) | Группа контроля<br>(n=45) |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------------|
| 1                              | 2                  | 3                  | 4                  | 5                         |
| SDNN все время, мс             | 170,33±55,24*      | 147,88±41,92       | 136,85±35,51*      | 142,93±38,69              |
| SDNN день, мс                  | 136,33±42,34*      | 118,89±32,77       | 113,37±29,87*      | 112,35±27,25              |
| SDNN ночь, мс                  | 130,81±32,08       | 112,56±37,98       | 100,85±23,70*      | 111,02±36,85              |
| SDANN все время, мс            | 145,61±54,22       | 127,86±38,58       | 118,48±32,23*      | 124,93±37,24              |
| SDANN день, мс                 | 109,72±39,12*      | 96,91±28,79        | 93,63±26,29        | 89,42±22,47               |
| SDANN ночь, мс                 | 79,25±21,68        | 71,70±28,15        | 64,23±16,39*       | 73,65±31,40               |
| rMSSD все время, мс            | 45,67±19,08*       | 34,82±16,99**      | 30,56±12,55*       | 35,14±15,76               |
| rMSSD день, мс                 | 38,72±16,74*       | 29,86±15,23**      | 26,85±11,74*       | 29,51±12,63               |
| rMSSD ночь, мс                 | 60,50±28,65        | 45,06±23,24**      | 37,38±16,11*       | 46,33±24,32               |
| pNN50 все время, %             | 18,44±11,71*       | 11,35±10,70**      | 9,59±8,42*         | 11,91±10,26               |
| pNN50 день, %                  | 13,83±10,51*       | 8,00±9,01**        | 7,04±7,35*         | 8,35±8,14                 |
| pNN50 ночь, %                  | 31,13±17,81        | 20,33±16,57**      | 15,77±12,93*       | 21,49±17,77               |
| LF все время, мс <sup>2</sup>  | 2871,72±1650,03*   | 1783,00±1202,67**  | 1557,70±945,33*    | 1930,12±1122,43           |
| LF день, мс <sup>2</sup>       | 2586,89±1701,00*   | 1512,74±1057,29**  | 1368,04±890,22*    | 1730,21±1071,79           |
| LF ночь, мс <sup>2</sup>       | 3480,38±1947,13*   | 2360,18±1807,77**  | 1958,08±1213,00*   | 2401,00±1618,00           |
| HF все время, мс <sup>2</sup>  | 805,00±687,60      | 437,43±369,07**    | 387,22±372,58*     | 528,28±482,21             |
| HF день, мс <sup>2</sup>       | 618,28±597,57*     | 308,62±262,65**    | 304,00±317,34*     | 370,93±354,56             |
| HF ночь, мс <sup>2</sup>       | 1224,63±986,36     | 715,16±649,64**    | 546,85±565,13*     | 845,79±849,39             |
| VLF все время, мс <sup>2</sup> | 4891,50±2307,54*   | 3735,79±2656,67    | 3151,82±1771,44*   | 3293,72±1586,14           |
| VLF день, мс <sup>2</sup>      | 4024,56±2056,98*   | 3081,02±2610,16    | 2618,48±1671,03*   | 2789,12±1373,15           |
| VLF ночь, мс <sup>2</sup>      | 6632,81±3391,16*   | 5151,97±3312,44    | 4282,96±2260,90*   | 4308,37±2253,28           |
| pHF все время, %               | 20,61±6,32         | 18,63±6,78         | 18,44±8,72         | 19,67±8,39                |
| pHF день, %                    | 17,61±4,80         | 16,12±6,33         | 16,70±8,56         | 16,44±5,79                |
| pHF ночь, %                    | 24,44±7,97         | 22,28±8,86         | 19,46±8,45         | 23,47±12,61               |
| LF/HF все время                | 4,26±1,52          | 5,20±2,82          | 5,80±3,57          | 5,24±3,12                 |
| LF/HF день                     | 5,05±1,68          | 6,20±3,15          | 6,65±4,31          | 6,07±3,02                 |
| LF/HF ночь                     | 3,50±1,45          | 4,42±2,96          | 5,23±3,03*         | 4,87±3,79                 |

**Примечание:** \* — достоверно значимые различия ( $p < 0,05$ ) между группой контроля и группами больных, # — достоверно значимые различия ( $p < 0,05$ ) между 1 и 3 группами, \*\* — достоверно значимые различия ( $p < 0,05$ ) между 1 и 2 группами пациентов, ## — достоверно значимые различия ( $p < 0,05$ ) между 2 и 3 группами пациентов.

**Сокращения:** HF — мощность частотных составляющих в диапазоне высоких частот, LF — мощность частотных составляющих в диапазоне низких частот, LF/HF — отношение LF к HF, pHF — нормализованная мощность в диапазоне высоких частот, pNN50 — процент последовательных интервалов NN, различающихся на 50 мс и более, rMSSD — среднеквадратичное различие между продолжительностью смежных синусовых интервалов R-R, SDANN — стандартное отклонение от средних длительностей всех синусовых интервалов R-R, рассчитанных на всех 5-минутных участках записи ЭКГ, SDNN — стандартное отклонение от средних длительностей всех синусовых интервалов R-R, VLF — мощность частотных составляющих в диапазоне очень низких частот.

ние взаимосвязей выполняли с помощью корреляционного анализа Пирсона и Спирмена. Критическим значением уровня значимости принимали  $p = 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Выявлена закономерность снижения концентрации катестатина по мере возрастания риска ССО у больных ГБ, но достоверно значимых отличий между исследуемыми группами не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

Обсуждая результаты проведенного нами исследования, необходимо отметить, что известные научные публикации по изучению катестатина у больных ГБ противоречивы.

O'Connor DT, et al. (2002) выявили снижение плазменных концентраций катестатина у пациентов с ГБ и у здоровых лиц с нормальным АД при наличии ГБ у их родителей ( $p = 0,024$ ). У здоровых лиц со сходными цифрами АД наблюдалась зависимость концентраций катестатина и семейного по ГБ анамнеза: у лиц с отягощенным анамнезом катестатин был ниже в сравнении с здоровыми лицами без его особенностей [11].

Meng L, et al. (2011) получили противоположный результат: у пациентов с ГБ в сравнении с группой контроля плазменные уровни катестатина были значимо выше ( $p < 0,01$ ). У пациентов с ГБ и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) концентрация катестатина была ниже в сравнении с пациентами с ГБ и без ГЛЖ ( $p < 0,01$ ) [12].

Durakoğlu ME, et al. (2015) у не получавших ранее медикаментозную терапию пациентов с ГБ отметили статистически значимое повышение концентрации катестатина в сравнении с группой контроля ( $p=0,004$ ). Но с учетом поправки на возраст, пол, вес и рост взаимосвязь потеряла значимость [13].

Очевидное несоответствие между исследованиями [11-13] можно объяснить изучением разных стадий ГБ (очень ранней и поздней). Низкие концентрации катестатина и потеря им физиологического действия на стадии пре-ГБ или очень ранней стадии ГБ могут способствовать повышению АД и развитию АГ в будущем. Концентрация катестатина на поздней стадии ГБ может повышаться компенсаторно за счет нейрогуморальной гиперактивации в ответ на избыточный выброс катехоламинов.

Несмотря на отсутствие достоверно значимых различий плазменного катестатина между исследуемыми группами, получена закономерность снижения концентрации катестатина по мере возрастания риска ССО у больных ГБ, подтверждающая гипотезу O'Connor DT, et al. (2002) о том, что снижение катестатина у пациентов с ГБ ассоциировано с прогрессированием ГБ и повышением сердечно-сосудистого риска [12].

Получены корреляции катестатина с показателями ЭхоКГ: толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) ( $r=-0,523$ ;  $p=0,045$ ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) ( $r=-0,523$ ,  $p=0,045$ ) в диастолу в группе 2; ТЗСЛЖ ( $r=0,258$ ;  $p=0,035$ ) и ТМЖП ( $r=0,254$ ;  $p=0,038$ ) в систолу в группе 3.

Данные ХМ ЭКГ во всех исследуемых группах представлены таблицей 2.

В течение всего времени наблюдения и днем пациенты 1 группы имели достоверно большие значения SDNN в сравнении с пациентами 3 группы и группой контроля, в ночное время — в сравнении с пациентами 3 группы ( $p<0,05$ ). В течение всего времени наблюдения и ночью пациенты 1 группы имели достоверно большие значения SDANN в сравнении с пациентами 3 группы, днем — в сравнении с группой контроля ( $p<0,05$ ).

Пациенты 1 группы имели достоверно большие значения rMSSD и pNN50 в течение всего времени наблюдения и днем в сравнении со всеми исследуемыми группами ( $p<0,05$ ). В ночное время пациенты 1 группы имели достоверно большие значения rMSSD и pNN50 в сравнении с пациентами 2 и 3 групп. Таким образом, у пациентов исследуемых групп преобладание влияний симпатического отдела ВНС усиливалось по мере возрастания риска ССО.

Во всех исследуемых группах отмечалось отклонение данных спектрального анализа ВСР от нормальных значений: снижение параметров, характеризующих активность парасимпатического отдела (HF)

и повышение значений параметров активности симпатического отдела ВНС (LF, LF/HF), что позволяет судить о преобладании симпатического тонуса у пациентов всех исследуемых групп.

В течение всего времени наблюдения, включая отдельно взятые дневной и ночной периоды, пациенты 1 группы имели наибольшие значения LF в сравнении со всеми исследуемыми группами и группой контроля ( $p<0,05$ ). У пациентов 1 группы в течение всего времени наблюдения и ночью в сравнении с пациентами 2 и 3 групп, днем — в сравнении со всеми исследуемыми группами, показатели HF имели достоверно значимые большие значения ( $p<0,05$ ). Пациенты 1 группы имели наибольшие значения VLF ( $p<0,05$ ) в сравнении с пациентами 3 групп и группой контроля.

Достоверно значимых различий в исследуемых группах по показателям HF в течение всего времени наблюдения, включая отдельно взятый дневной и ночной периоды, и LF/HF в течение всего времени наблюдения и днем не выявлено ( $p>0,05$ ). Соотношение LF/HF в ночное время в группе пациентов 1 группы достоверно значимо меньше в сравнении с пациентами 3 группы ( $p<0,05$ ).

Таким образом, на основании полученных данных анализа ВСР можно сделать вывод о вкладе ВНС в патогенез ГБ, преобладании тонуса симпатического отдела ВНС во всех исследуемых группах и его увеличении по мере роста риска ССО.

Корреляционный анализ во всех исследуемых группах не обнаружил достоверно значимых взаимосвязей концентрации катестатина с параметрами ХМ ЭКГ ( $p>0,05$ ).

У пациентов 2 группы катестатин взаимосвязан с показателем симпатикотонии LF/HF в течение всего времени наблюдения ( $r=0,301$ ;  $p=0,019$ ) и во время бодрствования ( $r=0,308$ ;  $p=0,019$ ); и обратно взаимосвязан с показателями парасимпатического тонуса: nHF в течение всего времени наблюдения ( $r=-0,318$ ;  $p=0,013$ ) и во время бодрствования ( $r=-0,342$ ;  $p=0,007$ ), pNN50 днем ( $r=-0,270$ ;  $p=0,037$ ).

Полученные результаты объясняются физиологическими эффектами: в ответ на нарушение баланса между отделами ВНС катестатин компенсаторно выделяется избыточно, поэтому в группе 1 наблюдаются наименьшие значения отношения LF/HF, характеризующего вагосимпатический баланс ( $p>0,05$ ), и наибольшие значения pNN50 ( $p<0,05$ ). По мере прогрессирования ГБ происходит срыв компенсаторных механизмов: катестатин не оказывает буферного действия на ингибирование избыточного выброса катехоламинов в полной мере, поэтому у пациентов 2 и 3 групп ВСР снижена и преобладает симпатикотония, что доказывает участие катестатина в формировании ВСР у больных ГБ.



### Заключение

1. Снижение концентраций катестатина у пациентов с ГБ ассоциировано с ее прогрессированием и повышением риска ССО: выявлена закономерность снижения концентрации катестатина по мере возрастания риска ССО у больных ГБ ( $p > 0,05$ ). Получены корреляции катестатина с показателями ЭхоКГ: ТЗСЛЖ ( $r = -0,523$ ;  $p = 0,045$ ) и ТМЖП ( $r = -0,523$ ,  $p = 0,045$ ) в диастоле в группе 2; ТЗСЛЖ ( $r = 0,258$ ;  $p = 0,035$ ) и ТМЖП ( $r = 0,254$ ;  $p = 0,038$ ) в систолу в группе 3.

2. В ответ на нарушение баланса между симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС катестатин компенсаторно выделяется избыточно, поэтому в группе пациентов с ГБ и средним риском ССО (группа 1) наблюдаются наименьшие значения отношения LF/HF, характеризующего вагосимпатический баланс ( $p > 0,05$ ), и наибольшие значения рNN50 ( $p < 0,05$ ). При прогрессировании ГБ происходит срыв компенсаторных механизмов: катестатин не оказывает буферного действия на ингибирование избыточного выброса катехоламинов в полной мере, что объясняет симпатикотонию и снижение ВСР у пациентов 2 и 3 групп и доказывает участие катестатина в формировании ВСР у больных ГБ.

3. У пациентов с ГБ высокого риска ССО (группа 2) выявлены прямые взаимосвязи концентраций катестатина с показателем симпатикотонии LF/HF в течение всего времени наблюдения ( $r = 0,301$ ;  $p = 0,019$ ) и во время бодрствования ( $r = 0,308$ ;  $p = 0,019$ ) и обратные — с показателями парасимпатического тонуса: рHF в течение всего времени наблюдения ( $r = -0,318$ ;  $p = 0,013$ ) и во время бодрствования ( $r = -0,342$ ;  $p = 0,007$ ), рNN50 днем ( $r = -0,270$ ;  $p = 0,037$ ).

4. Требуется проведение более крупных спланированных исследований с жесткими критериями включения/невключения в исследование и универсальным дизайном для подтверждения полученных нами результатов.

**Финансирование.** Подготовка статьи осуществлялась при поддержке Грантов Губернатора Самарской области в области науки и техники в I полугодии 2017 и 2018гг, Самарского областного конкурса “Молодой Ученый” 2018 года.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Turna EYu, Kryuchkova ON. Analysis of indicators of daily dynamics of blood pressure, heart rate variability and glomerular filtration rate in patients with hypertension who have had an ischemic stroke. Young scientist. 2012;562-6. (In Russ.) Турна, Э.Ю., Крючкова О.Н. Анализ показателей суточной динамики артериального давления, вариабельности сердечного ритма и скорости клубочковой фильтрации пациентов с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт. Молодой ученый. 2012;12:562-6.
- Polupanov AG, Cheskidova NB, Romanova TA, et al. The relationship of heart rate variability with the daily blood pressure profile in patients with essential hypertension. Arterial hypertension. 2014;20(2):113-9. (In Russ.) Полупанов А.Г., Ческидова Н.Б., Романова Т.А. и др. Взаимосвязь вариабельности сердечного ритма с суточным профилем артериального давления у больных эссенциальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2014;20(2):113-9. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-2-113-119.
- Aleynikova TV. Heart rate variability (literature review). Health and environmental problems. 2012;1(31):17-23. (In Russ.) Алейникова Т.В. Вариабельность сердечного ритма (обзор литературы). Проблемы здоровья и экологии. 2012;1 (31):17-23.
- Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. Front Public Health. 2017;5:258. doi:10.3389/fpubh.2017.00258.
- Zhao Y, Zhu D. Potential applications of catestatin in cardiovascular diseases. Biomark Med. 2016 Aug;10(8):877-88. doi:10.2217/bmm-2016-0086.
- Troger J, Theurl M, Kirchmair R, et al. Granin-derived peptides. Prog Neurobiol. 2017 Jul;154:37-61. doi:10.1016/j.pneurobio.2017.04.003.
- Helle KB, Metz-Boutigue MH, Cerra MC, et al. Chromogranins: from discovery to current times. Pflugers Arch. 2018 Jan;470(1):143-54. doi:10.1007/s00424-017-2027-6.
- 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. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015 Jan;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data using the software package "Statistics". M.: Media Sphere, 2003, p.312 (In Russ.) Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. M.: Медиа Сфера, 2003, p. 380. ISBN 5-89084-013-4.
- O'Connor DT, Kailasam MT, Kennedy BP, et al. Early decline in the catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in humans at genetic risk of hypertension. J Hypertens. 2002 Jul;20(7):1335-45.
- Meng L, Ye XJ, Ding WH, et al. Plasma catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in patients with essential hypertension. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2011 Sep;12(9):643-7. doi:10.2459/JCM.0b013e328346c142.
- Durakoglugil ME, Ayaz T, Kocaman SA, et al. The relationship of plasma catestatin concentrations with metabolic and vascular parameters in untreated hypertensive patients: Influence on high-density lipoprotein cholesterol. Anatol. J. Cardiol. 2015;15(7):577-85. doi:10.5152/akd.2014.5536.