

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-235-3-148-151>

Катестатин как потенциальный маркер метаболического синдрома

Кузнецова Д.К., Губарева И.В., Пашенцева А.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Чапаевская, 89, г. Самара, 443099, Россия)

Для цитирования: Кузнецова Д.К., Губарева И.В., Пашенцева А.В. Катестатин как потенциальный маркер метаболического синдрома. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(3): 148–151 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-148-151

✉ Для переписки:

Кузнецова

Дарья

Константиновна

d.k.kuznetsova

@samsmu.ru

Кузнецова Дарья Константиновна, аспирант, старший лаборант кафедры внутренних болезней

Губарева Ирина Валерьевна, заведующий кафедрой внутренних болезней

Пашенцева Анна Владимировна, доцент, к.м.н.

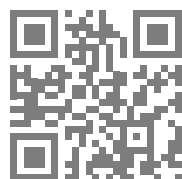
Резюме

Цель исследования: оценить возможность использования катестатина как биомаркера для диагностики метаболического синдрома.

Материалы и методы: в основе исследования лежал поиск публикаций преимущественно за последние 5 лет по базам данных PubMed и Google Scholar по ключевым словам «катестатин», «метаболический синдром», «инсулинорезистентность», «дислипидемия».

Результаты: катестатин – это многофункциональный пептид, который может стать перспективным инструментом для диагностики метаболического синдрома. Он воздействует на адренергическую систему, уменьшая чувствительность к катехоламинам и вызывая расширение сосудов. Кроме того, катестатин влияет на обмен веществ, снижая уровни триглицеридов и лептина. Он также регулирует инсулинорезистентность и обладает противовоспалительным эффектом.

EDN: RFUEXR



Заключение: катестатин может быть полезным инструментом для диагностики и лечения метаболического синдрома. Однако для полного понимания его роли и определения оптимальных методов применения необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: катестатин, метаболический синдром, ожирение, воспаление, дислипидемия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Catestatin as a potential diagnostic marker of metabolic syndrome

D.K. Kuznetsova, I.V. Gubareva, A.V. Pashentseva

Samara State Medical University, (89, Chapayevskaja Str., 443099, Russia)

For citation: Kuznetsova D.K., Gubareva I.V., Pashentseva A.V. Catestatin as a potential diagnostic marker of metabolic syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(3): 148–151. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-148-151

✉ Corresponding author:

Darya K.

Kuznetsova

d.k.kuznetsova

@samsmu.ru

Darya K. Kuznetsova, PhD student, Senior laboratory assistant of the Department of Internal Medicine

Irina V. Gubareva, Head of the Department of Internal Medicine, Samara State Medical University, Associate Professor, MD;

ORCID: 0000-0003-1881-024X

Anna V. Pashentseva, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences; ORCID: 0000-0002-0162-1349

Summary

Aim of the study: to evaluate the possibility of using catestatin as a biomarker for the diagnosis of metabolic syndrome.

Materials and methods: the study was based on a search for publications mainly over the past 5 years in the PubMed and Google Scholar databases for the keywords “catestatin”, “metabolic syndrome”, “insulin resistance”, “dyslipidemia”.

Results: catestatin is a multifunctional peptide that can become a promising tool for the diagnosis of metabolic syndrome. It affects the adrenergic system, reducing sensitivity to catecholamines and causing vasodilation. In addition, catestatin affects the metabolism, reducing the levels of triglycerides and leptin. It also regulates insulin resistance and has an anti-inflammatory effect.

Conclusion: catestatin may be a useful tool for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome. However, further research is needed to fully understand its role and determine best practices.

Keywords: catestatin, metabolic syndrome, obesity, inflammation, dyslipidemia

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Метаболический синдром (МС) – это состояние, которое характеризуется висцеральным ожирением, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и повышением уровня инсулина в крови. Эти изменения в организме приводят к нарушениям углеводного, липидного, пуринового обмена, артериальной гипертензии, увеличению вязкости крови и хроническому воспалению.

Метаболический синдром широко распространён, поэтому его раннее выявление имеет огромное значение для своевременного начала профилактики осложнений, так как у людей с МС риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности значительно выше, чем у тех, кто не страдает этим заболеванием. Многообещающим диагностическим маркером МС может стать катестатин – пептид, являющийся продуктом протеолиза хромогранина А, и присутствующий в клетках мозгового вещества надпочечников, секреторных гранулах эндокринных

желез, клетках нервной системы, полиморфноядерных нейтрофилах, эпидермальных кератиноцитах и кардиомиоцитах.

Функции и свойства катестатина весьма обширны: снижение концентрации в плазме при эссенциальной гипертензии, противодействие β -адренергическому и стимулируемому эндотелином-1 действию и антиадренергическому эффекту, нормализация барорефлекса, повышение чувствительности к инсулину у мышей, индукция ангиогенеза, противомикробная активность в отношении бактерий, грибов и дрожжей, антиоксидантная активность, эффективное ингибирование высвобождения катехоламинов и эндогенный никотиновый холинергический антагонистический эффект, снижение массы тела [1].

Целью исследования является оценка возможности использования катестатина как биомаркера для диагностики метаболического синдрома.

Материалы и методы

В основе исследования лежал поиск публикаций преимущественно за последние 5 лет по базам данных PubMed и Google Scholar по ключевым словам «катестатин», «метаболический синдром», «инсулинорезистентность», «дислипидемия».

Диагностика МС

Метаболический синдром включает несколько факторов, способствующих развитию осложнений: абдоминальное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, включая инсулинорезистентность, а также развитие системного воспаления.

Жировая ткань играет важную роль в регуляции энергетического баланса организма посредством эндокринной, паракринной и аутокринной систем, а также через адипокины, которые выделяются жировыми клетками и могут способствовать развитию метаболического синдрома. Традиционно жировая ткань рассматривается как пассивное хранилище энергии в виде триглицеридов. Инсулин способен подавлять липолиз в жировой ткани, но при резистентности к инсулину уровень свободных жирных кислот в плазме повышается.

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия связаны со снижением уровня липазы

в жировой ткани, необходимой для расщепления триглицеридов. Это приводит к усилению реабсорбции натрия и активности симпатической нервной системы, что способствует развитию гипертонии.

Жировая ткань также вносит свой вклад в патофизиологию метаболического синдрома через избыточное высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО α . Эти вещества являются антагонистами инсулина и способствуют увеличению уровня циркулирующих свободных жирных кислот.

ИЛ-6 и другие цитокины повышают выработку глюкозы печенью и резистентность к инсулину в скелетных мышцах. Снижение выработки противовоспалительного и повышающего чувствительность к инсулину адипонектина также связано с метаболическим синдромом и резистентностью к инсулину.

Катестатин и регуляция артериального давления

Катестатин ингибирует высвобождение катехоламинов из клеток хромаффинной ткани и норадренергических нейронов. Он снижает чувствительность к катехоламинам, обладает сосудорасширяющим эффектом, который связан с высвобождением гистамина. Катестатин оказывает негативное инотропное и лузитропное действие, что способствует нормализации АД. Он участвует в центральной регуляции сердечно-сосудистой и дыхательной систем [2].

Несмотря на то, что катестатин задействован в патогенезе АГ, данные о его концентрации в плазме крови при артериальной гипертензии, полученные в результате различных исследований, кардинально разнятся.

Так, по данным исследований Ватанабе и др., Менг и др., уровни хромогранина А и катестатина

в плазме крови значительно повышены у пациентов с АГ по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы [3, 4]. В то время как в исследовании, проведенном группой О'Коннора, было обнаружено, что у людей с нормальным давлением, чьи родственники страдали от артериальной гипертензии, уровень катестатина был существенно ниже, чем у людей с нормальным давлением, не имеющих семейной предрасположенности к АГ [5].

Для объяснения противоречия в результатах исследований была выдвинута гипотеза, что уровень катестатина снижается при предгипертензии, однако прогрессирование артериальной гипертензии связано с компенсаторным повышением его концентрации, когда повышенный уровень катестатина больше не подавляет избыточную секрецию катехоламинов [6].

Катестатин и дислипидемия

Жировая ткань играет важную роль в регуляции энергетического баланса организма посредством эндокринной, паракринной и аутокринной систем, а также через адипокины, которые выделяются жировыми клетками и могут способствовать развитию метаболического синдрома. Традиционно жировая ткань рассматривается как пассивное хранилище энергии в виде триглицеридов. Инсулин способен подавлять липолиз в жировой ткани, но при резистентности к инсулину уровень свободных жирных кислот в плазме повышается.

Катестатин снижает уровни триглицеридов, катехоламинов и лептина, а также способствует окислению жирных кислот в печени и липолизу в жировой ткани за счет ингибирования α -адренорецепторов и улучшения передачи сигналов рецепторов лептина [7].

В исследовании Mahata и др., проведенном на мышах с ожирением, вызванным диетой и резистентностью к инсулину, было обнаружено, что катестатин значительно снижает уровень триглицеридов, неэтерифицированных жирных кислот и церамидов в печени. Также наблюдалось снижение уровня триглицеридов и неэтерифицированных жирных кислот в плазме крови [8].

Согласно исследованию Ватанабе и др., постоянное введение катестатина, подавляет развитие атеросклероза аорты у мышей с дефицитом апо-липопротеина Е [3]. Эти антиатеросклеротические эффекты объясняются молекулярными и клеточными защитными механизмами от атеросклероза, описанными выше. Поскольку катестатин обладает атеропротективным действием, его низкий уровень может быть фактором риска развития ИБС.

Катестатин и инсулинорезистентность

По данным исследования Вэй Ин и др., проведенном на лабораторных мышах, катестатин снижает уровень ожирения и действует как противовоспалительный пептид, уменьшая инсулинорезистентность печени, вызванную ожирением. Повышение чувствительности к глюкозе и инсулину во всем организме может быть обусловлено, по крайней мере частично, противовоспалительным действием катестатина на макрофаги и микрофаги в печени [9].

Помимо прямого противовоспалительного действия, катестатин также способствует снижению миграции макрофагов в печень, что позволяет предположить, что катестатин регулирует как привлечение, так и активацию макрофагов. Катестатин может *напрямую подавлять выработку*

глюкозы гепатоцитами; опосредованно подавлять накопление липидов в печени; косвенно подавлять опосредованное макрофагами воспаление у мышей с ожирением, тем самым увеличивая толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину.

Ещё один возможный путь регулирования инсулинорезистентности катестатином был предложен в исследовании Дасгупта и др. Ожирение и системное воспаление, которые часто наблюдаются при метаболическом синдроме, вызывают стресс в эндоплазматическом ретикулуме. Это приводит к снижению секреции белков клетками печени. Катестатин помогает повысить чувствительность к инсулину, уменьшая стресс в эндоплазматическом ретикулуме клеток печени, что было продемонстрировано на мышах [10].

Катестатин и воспаление

Катестатин также является регулятором иммунитета, оказывая противовоспалительное действие. Противовоспалительный эффект катестатина связан с подавлением инфильтрации моноцитов и воспаления, вызванного макрофагами [8]. Это подтверждается работой Мунтжеверфф и др., в которой было продемонстрировано, что количество макрофагов в печени мышей, получавших высокожировую диету (модель DIO), и в сердце мышей с АГ уменьшилось после инъекций катестатина [11]. В том же исследовании было отмечено, что у мышей с отсутствием гена катестатина наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , IFN- γ , CXCL1, CCL2 и CCL3, в крови и сердце, а у мышей с колитом, введение катестатина привело к снижению уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α в толстой кишке, причем

перитонеальные макрофаги начали вырабатывать меньше этих цитокинов.

Исследования Вей Вн и др. *in vivo* подтверждают противовоспалительную роль катестатина. Так, пересадка костного мозга от мышей с отсутствием гена катестатина к облученным мышам дикого типа привела к повышению уровня ИЛ-1 β , ФНО- α , CCL2, CCL3 и CXCL1 и снижению уровня ИЛ-10 в сердце и развитию гипертонического фенотипа.

Обратная трансплантация костного мозга привела к противоположным результатам: низким концентрациям ИЛ-1 β , ФНО- α , CCL2, CCL3 и CXCL1 и повышенным концентрациям ИЛ-10 [9].

Эти эксперименты показывают, что катестатин обладает способностью модулировать деятельность иммунной системы, способствуя подавлению воспаления, вызванного макрофагами, по крайней мере, у мышей.

Выводы

Катестатин – это многофункциональный пептид, который может стать перспективным диагностическим маркером метаболического синдрома. Он регулирует адренергическую систему, снижая чувствительность к катехоламинам и вызывая сосудорасширяющий эффект, влияет на обмен веществ, снижая уровни триглицеридов и лептина,

регулирует инсулинорезистентность и обладает противовоспалительным действием.

Таким образом, катестатин может быть полезным инструментом для диагностики и лечения метаболического синдрома. Однако для полного понимания его роли и определения оптимальных методов применения необходимы дальнейшие исследования.

Литература | References

1. Bourebaba Y., Mularczyk M., Marycz K., Bourebaba L. Catestatin peptide of chromogranin A as a potential new target for several risk factors management in the course of metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother*. 2021 Feb;134:111113. doi: 10.1016/j.biopha.2020.111113.
2. Zalewska E., Kmieć P., Sworczak K. Role of Catestatin in the Cardiovascular System and Metabolic Disorders. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:909480. Published 2022 May 19. doi: 10.3389/fcvm.2022.909480.
3. Watanabe T. The Emerging Roles of Chromogranins and Derived Polypeptides in Atherosclerosis, Diabetes, and Coronary Heart Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 6;22(11):6118. doi: 10.3390/ijms22116118.
4. Meng L., Ye X.J., Ding W.H. et al. Plasma catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2011;12(9):643–647. doi: 10.2459/JCM.0b013e328346c142.
5. O'Connor D.T., Zhu G., Rao F. et al. Heritability and genome-wide linkage in US and Australian twins identify novel genomic regions controlling chromogranin a: implications for secretion and blood pressure. *Circulation*. 2008 Jul 15;118(3):247–57. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709105.
6. Gubareva E. Yu., Kryukov N.N., Gubareva I.V. catestatin as a novel marker of cardiovascular risk in systemic hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(4):111–116. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2018-4-111-116.
7. Durakoğlu M.E., Ayaz T., Kocaman S.A. et al. The relationship of plasma catestatin concentrations with metabolic and vascular parameters in untreated hypertensive patients: Influence on high-density lipoprotein cholesterol. *Anatol J Cardiol*. 2015 Jul;15(7):577–85. doi: 10.5152/akd.2014.5536.
8. Mahata S.K., 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.
9. Ying W., Mahata S., Bandyopadhyay G.K. et al. Catestatin Inhibits Obesity-Induced Macrophage Infiltration and Inflammation in the Liver and Suppresses Hepatic Glucose Production, Leading to Improved Insulin Sensitivity. *Diabetes*. 2018 May;67(5):841–848. doi: 10.2337/db17-0788.
10. Dasgupta A., Bandyopadhyay G.K., Ray I. et al. Catestatin improves insulin sensitivity by attenuating endoplasmic reticulum stress: In vivo and in silico validation. *Comput Struct Biotechnol J*. 2020 Feb 22;18:464–481. doi: 10.1016/j.csbj.2020.02.005.
11. Muntjewerff E.M., Christoffersson G., Mahata S.K., van den Bogaart G. Putative regulation of macrophage-mediated inflammation by catestatin. *Trends Immunol*. 2022 Jan;43(1):41–50. doi: 10.1016/j.it.2021.11.002.