

ХРОМОГРАНИН А КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МАРКЕР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.Ю. Губарева¹, Н.Н. Крюков¹, И.В. Губарева^{1,2}, О.В. Желтякова², И.Д. Мартыненко³

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России;

² НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Самара ОАО „РЖД“»;

³ Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ»

Для цитирования: Губарева Е.Ю., Крюков Н.Н., Губарева И.В., и др. Хромогранин а как потенциальный маркер сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью (Обзор литературы) // Аспирантский вестник Поволжья. – 2018. – № 5–6. – С. 108–113. doi: 10.17816/2072-2354.2018.18.3.108-113

Поступила в редакцию: 17.07.2018

Принята к печати: 24.08.2018

▪ Новейшие клинические исследования демонстрируют возможность использования гликопротеина хромогранина А (ХгА) не только для диагностики нейроэндокринных опухолей и вторичной артериальной гипертензии, но и в качестве маркера сердечно-сосудистого риска гипертонической болезни (ГБ) и ассоциированных с ней заболеваний, однако доказательная база мала и противоречива. Сообщение авторов содержит краткий обзор ключевых исследований по теме, аргументирующий использование ХгА у больных ГБ.

▪ **Ключевые слова:** гипертоническая болезнь; сердечно-сосудистый риск; маркеры; хромогранин А.

CHROMOGRANIN A AS A POTENTIAL MARKER OF A CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION (LITERATURE REVIEW)

E.Yu. Gubareva¹, N.N. Kryukov¹, I.V. Gubareva^{1,2}, O.V. Zheltyakova², I.D. Martynenko³

¹ Samara State Medical University;

² Non-State Healthcare Institution “Road Clinical Hospital at the station of Samara OJSC “Russian Railways”;

³ St. Petersburg Electrotechnical University ETU “LETI”

For citation: Gubareva EYu, Kryukov NN, Gubareva IV, et al. Chromogranin a as a potential marker of a cardiovascular risk in patients with essential hypertension (Literature review). *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2018;(5-6):108-113. doi: 10.17816/2075-2354.2018.18.3.108-113

Received: 17.07.2018

Accepted: 24.08.2018

▪ Recent clinical studies demonstrate the possibility of glycoprotein chromogranin A (CgA) use not only for the diagnosis of neuroendocrine tumors and secondary hypertension, but also as the essential hypertension (EH) and associated states cardiovascular risk marker. However, the evidence base is small and contradictory. The article presents a review of key studies on the topic, arguing the use of CgA in patients with EH.

▪ **Keywords:** essential hypertension; cardiovascular risk; markers; chromogranin A.

Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний и остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем в мире. Распространенность гипертонической болезни (ГБ) в России превышает 40 % [1], что соответствует первому месту в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ).

Многочисленные работы, посвященные изучению этиологии, патогенеза и стратификации сердечно-сосудистого риска ГБ, не позволяют получить ответы на все вопросы. Постоянно ведется поиск новых биологических маркеров, рутинное определение которых

способствовало бы улучшению диагностики АГ и стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ.

Роль нейрогормонов в патогенезе АГ представляют в виде весов, чаши которых в норме уравновешены и отражают баланс систем, вызывающих «негативные» (симпатоадреналовая, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, эндотелин и вазопрессин и др.) и «позитивные» (оксид азота, натрийуретические пептиды, брадикинин, простаглицлин и др.) эффекты [3, 31, 32].

Хромогранин А (ХгА) — кислый растворимый гликопротеин, принадлежащий к се-

мейству гранинов и присутствующий в хромоаффинных гранулах нейроэндокринных клеток. Использование ХгА рекомендуется Европейским обществом по нейроэндокринным опухолям в качестве основного маркера нейроэндокринных опухолей (НЭО) [26], включая феохромоцитому (специфичность — 89 %, чувствительность — 87 %), а также Европейским обществом эндокринологов и Российской ассоциацией эндокринологов для дифференциальной диагностики вторичных форм АГ [3, 24].

Тем не менее, клинические исследования демонстрируют возможность использования ХгА не только для диагностики НЭО и вторичной АГ, но и в качестве маркера сердечно-сосудистого риска ГБ и ассоциированных с ней заболеваний.

Цель — проанализировать имеющиеся в литературе данные по проблеме с целью возможного использования ХгА в качестве маркера диагностики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных гипертонической болезнью (ГБ).

В литературе сообщается, что нормальные плазменные уровни ХгА у здоровых людей составляют 0,5–5,0 нмоль [38]. Такой высокий диагностический диапазон может быть обусловлен различиями применяемых методик диагностики, включая специфику антител.

Время забора крови также приводит к значительным различиям полученных результатов: G. Wen et al. обнаружили увеличение концентрации ХгА на 40 % ночью по сравнению с утром среди здоровых людей, что отражает циркадные ритмы плазменного ХгА [31, 39]. Данная особенность была подтверждена как у здоровых лиц, так и у пациентов с ГБ [23, 39]. Полученные данные, вероятно, отражают участие ХгА в формировании суточного профиля артериального давления (АД).

Известно, что на естественный суточный ритм АД влияют экзогенные и эндогенные факторы. Курение, употребление алкоголя, высокое содержание натрия в пище относят к экзогенным факторам, психическую и физическую активность, периоды сон – бодрствование, возраст — к эндогенным. Например, у лиц старше 70 лет ночное снижение АД исчезает или становится менее выраженным [32]. У больных в процессе прогрессирования АГ уменьшается перепад давления день – ночь, появляются характерные только для АГ вечерне-ночной и вечерний варианты суточного ритма. Патогенез недостаточного снижения АД в ночное время окончательно не установлен. Предполагается ведущая роль двух групп факторов: гиперактивация симпатической нервной системы и увеличение объ-

ема циркулирующей крови вследствие перераспределения в сосудистом русле.

Установлена линейная взаимосвязь между смертностью от ССЗ и степенью снижения АД в ночные часы. Увеличение соотношения ночь/день на 5 % сохраняется даже в тех случаях, когда средние значения АД за 24 часа не превышают норму, и ассоциируется с увеличением риска смерти на 20 %.

Отсутствие адекватного снижения АД в ночные часы у пациентов с АГ взаимосвязано с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка и развитием гипертрофии миокарда, выраженностью микроальбуминурии и большей частотой развития цереброваскулярных событий [4]. Поэтому дальнейшие исследования взаимосвязи ХгА и суточного профиля АД у больных ГБ перспективны и актуальны.

Пол и возраст — важные немодифицируемые факторы риска ГБ. Разница концентрации ХгА у мужчин и женщин кажется вероятной, но таких исследований мало, и они довольно противоречивы: T. Capellino et al. обнаружили более выраженное повышение концентраций ХгА у женщин и по мере старения [21], а R.J. Hsiao et al. таких отличий не выявили [16]. Несомненно, необходимы более крупные популяционные исследования для оценки гендерных и возрастных особенностей ХгА у больных ГБ.

В качестве ключевых механизмов формирования и становления как пограничной, так и стабильной АГ рассматриваются увеличение симпатического и снижение парасимпатического тонуса [3]. Являясь основным эфферентным путем регуляции АД, симпатикотония способствует гемодинамическим, метаболическим и реологическим изменениям, сложному каскаду развития АГ и структурно-функциональному ремоделированию органов-мишеней, что стимулировало разработку новых методов ее оценки [6, 31, 38].

Результаты современных исследований показали взаимосвязь гиперсимпатикотонии с базальным плазматическим уровнем ХгА [12, 27, 37], позволяя предположить участие этого гликопротеина в патогенезе ГБ, что подтверждается генетическими исследованиями. Ресеквенирование последовательности кодирующей части гена ХгА обнаружило встречающийся в естественных условиях вариант одиночного нуклеотидного полиморфизма Gly364Ser с частотой выявления аллеля ~3–4 %, взаимосвязанный с патогенезом ГБ [8, 9, 13, 14, 28].

Повышение симпатического тонуса и снижение барорецепторной чувствительности отмечается не только у пациентов с ГБ, но и у здоровых носителей Gly364Ser аллеля [9].

В южно-американской популяции у носителей Gly364Ser аллеля, наоборот, отмечалось снижение симпатического тонуса и повышение барорецепторной чувствительности [12], что позволяет рассматривать его носительство в качестве «фактора защиты» развития ГБ в будущем.

В японской и индийской популяциях носительство Gly364Ser аллеля взаимосвязано с повышением систолического АД и является «фактором риска» развития ГБ в будущем [8, 13, 28].

В индийской популяции у носителей аллеля Gly364Ser M. Kiranmayi et al. отметили снижение эндотелиальной продукции оксида азота [13], а B.S. Sahu et al. продемонстрировали снижение плазменных концентраций эпинефрина и норэпинефрина и десенсибилизацию блокирования Н-холинорецепторов в сравнении с основным аллелем [28].

В японской популяции носительство Gly364Ser аллеля взаимосвязано увеличением индекса артериальной жесткости сосудистой стенки, что предполагает инициацию и/или прогрессирование атерогенеза и АГ [8].

Из-за огромной разницы генетической структуры разных этнических групп во всем мире иррационально обобщать эффект аллеля в популяции, однако очевидна взаимосвязь носительства Gly364Ser с основными патогенетическими звеньями ГБ, что подтверждается результатами секвенирования некодирующей части гена ХгА. У пациентов с ГБ обнаружена его чрезмерная экспрессия [14, 37] и вариации, влияющие на активность вегетативной нервной системы и АД [7, 9, 27, 29, 37].

R.S. Friese et al. предположили, что мутации 3'-НТО и промотора гена ХгА взаимосвязаны с уменьшением концентрации ХгА в ядрах сердечно-сосудистого центра и способствуют развитию ГБ [27].

По мнению L. Subramanian et al. носительство гаплотипа 2 промотора гена ХгА взаимосвязано с повышением экспрессии гена ХгА и развитием ССЗ, включая ГБ [9].

Вариант 3'-НТО С+87Т гена ХгА ассоциирован с повышением АД в ответ на стрессорное действие окружающей среды и у мужчин взаимосвязан с повышенным риском развития ГБ [14, 29].

Работы N.R. Mahapatra et al. и G.K. Vandyoradhyay et al. — классический аргумент в пользу участия ХгА в патогенезе ГБ. У мышей с дефицитом экспрессии ХгА (нокаутированных) был обнаружен фенотип ГБ, проявляющийся повышением АД и гипертрофией левого желудочка с последующим прогрессированием в дилатацию в условиях значительного увеличе-

ния постнагрузки, и только инъекция ХгА₃₅₂₋₃₇₂ могла вернуть им нормальное АД [10, 25].

S.M. Vaingankar et al., создав несколько линий в диплоидном организме (полностью нокаутированные (0 копий ХгА), 1, 2, 3 и 4 копии ХгА), обнаружили U-образную взаимосвязь с АД и экспрессией катехоламинов [20]. Полученные взаимосвязи можно объяснить тем, что на стадии пре-ГБ или очень ранней стадии ГБ низкая экспрессия катехоламинов способствует повышению АД и экспрессии ХгА, на поздней стадии ГБ экспрессия ХгА повышается компенсаторно в ответ на избыточный выброс катехоламинов.

Несколькими исследовательскими работами последнего десятилетия доказан потенциал ХгА в качестве биологического маркера при ассоциированных с ГБ клинических состояниях: атеросклерозе [34], хронической почечной недостаточности [18], остром коронарном синдроме (ОКС) [35], инфаркте миокарда (ИМ) [36, 22, 19, 30], хронической сердечной недостаточности (ХСН) [17, 15, 34].

T. Bachetti et al. была обнаружена взаимосвязь плазменных концентраций ХгА и максимального стеноза сонных артерий ($r = 0,256$; $p = 0,021$). Высокий уровень ХгА предсказывал наличие гипоехогенных бляшек (ОШ = 1,47; 95 % ДИ: 1,19–1,81; $p = 0,0003$), являющихся начальной стадией атеросклероза [33]. Однако на момент написания авторами статьи это единственное пилотное исследование, поэтому очевидно, что необходимы более крупные исследования для оценки взаимосвязи ХгА и атеросклероза у больных ГБ.

R.M. Salem et al. выявили взаимосвязь гаплотипов АТС и ТС в области промотора 5'-НТО (ОШ = 2,65; $p = 0,037$) и 3'-НТО (ОШ = 2,73; $p = 0,0196$) с ассоциированной терминальной стадией ХПН у пациентов с ГБ [18].

A.M. Jansson et al. определяли, обеспечивают ли циркулирующие уровни ХгА прогностическую информацию при ОКС независимо от известных маркеров риска. У 1268 пациентов (средний возраст 67 лет, 70 % — мужчины), поступивших с ОКС, в первый день измеряли ХгА. Исходные уровни ХгА имели взаимосвязь со смертностью в отдаленном периоде [ОШ = 1,57 (1,44–1,70); $p < 0,001$], госпитализацией по поводу сердечной недостаточности [ОШ = 1,54 (1,35–1,76); $p < 0,001$], риском повторного ИМ [ОШ = 1,27 (1,10–1,47); $p < 0,001$]. При сопоставлении со стандартными маркерами ОКС взаимосвязи остались значимыми для смертности [ОШ = 1,28 (1,15–1,42); $p < 0,001$] и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [ОШ = 1,24 (1,04–1,47); $p = 0,02$] [35].

В 2003 г. T. Omland et al. выполнили первое исследование, рассматривающее ХгА в качестве прогностического маркера у пациентов, перенесших ИМ: у 119 человек (74 % мужчины, средний возраст 70 лет) спустя трое суток с начала появления симптомов измеряли плазменные уровни ХгА. Период последующего наблюдения составил 10,8 лет. У пациентов, сопоставимых по возрасту, признакам сердечной недостаточности при первичной госпитализации и которым выполнялась тромболитическая терапия, плазменные уровни ХгА были взаимосвязаны со смертностью в отдаленном периоде (ОШ = 1,17 на 10 нг/мл повышения, 95 % ДИ: 1,06 до 1,28). В качестве дихотомической переменной (cut off, 24 нг/мл) в однофакторном анализе повышение уровня ХгА было взаимосвязано со смертностью (ОШ = 2,6; 95 % ДИ: 1,4 до 4,8), но эта взаимосвязь не была значимой при сопоставлении по возрасту (ОШ = 1,4; 95 % ДИ: 0,8 до 2,7). Авторы связали полученные результаты с участием нейроэндокринной системы в патогенезе ИМ [30].

М.Е. Estensen et al. оценили взаимосвязь плазменного уровня ХгА во время госпитализации и в случае госпитализации по поводу ХСН у 217 пациентов с осложненным ИМ, включенных в исследование OPTIMAAL. При однофакторном анализе с помощью модели пропорциональных рисков (регрессии Кокса) ХгА ($p < 0,001$) и NT-pro BNP ($p = 0,001$), возраст пациента ($p < 0,001$), расчетный клиренс креатинина ($p < 0,001$), ИМ или стенокардия в анамнезе ($p = 0,001$), сахарный диабет ($p = 0,011$) были значимо взаимосвязаны с исходами. При многофакторном анализе ХгА ($p = 0,002$), возраст пациента ($p < 0,0001$), сахарный диабет в анамнезе ($p = 0,004$), мужской пол ($p = 0,021$) были независимыми предикторами исходов [36].

S. Ferraro et al., C. Manhenke et al. методом кластерного анализа полученных данных доказали повышение плазменного уровня ХгА у пациентов с ИМ [19, 22].

Использование ХгА в качестве маркера СН может быть оправдано, так как симпатикотония играет ключевую роль и в патогенезе сердечной недостаточности (СН). A. Corti et al. методом многофакторного анализа полученных данных доказали прямую взаимосвязь ХгА с клиническими симптомами и функциональным классом ХСН (NYHA) [15]: ХгА и функциональный класс NYHA были предикторами смертности, что позднее также подтвердили в своем исследовании С. Seconi et al. [17].

J.P. Goetze et al. исследовали плазменную концентрацию ХгА у 470 пациентов (средний возраст 73 года) с последующим периодом

наблюдения 10 лет. По оценкам ученых, измерение плазменного ХгА у пожилых пациентов с симптомами СН позволяет выявить пациентов с повышенным риском смертности в ближайшем и отдаленном периоде времени: ОШ 5,4 (95 % ДИ: 1,7–16,4), спустя 3 года наблюдения, ОШ: 6,1; 95 % ДИ: 1,8–20,7 при добавлении в модель NT-proBNP [34].

Выводы

Таким образом, обзор современных ключевых исследований демонстрирует участие ХгА в патогенезе ГБ. Однако требуется более широкая доказательная и менее противоречивая база взаимосвязи ХгА с основными факторами риска ГБ: полом, возрастом, курением, атеросклерозом и дислипидемией, сахарным диабетом и ожирением, функциональным состоянием почек. В литературе отсутствуют данные о том, как изменяются концентрации ХгА у пациентов в зависимости от стадии и степени ГБ, циркадного профиля АД, нагрузки давлением и вариабельности ритма сердца. Исследования, изучающие взаимосвязь ХгА у больных ГБ, должны быть продолжены для уточнения возможности использования этого пептида с целью стратификации сердечно-сосудистого риска у больных ГБ.

Список литературы

1. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т 13. – № 4. – С. 4–14. [Boyrtsov SA, Balanova YA, Shal'nova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.)]
2. Казидзева Е.Н., Вевецева Ю.Л. Взаимосвязь показателей полифункционального мониторинга у молодых людей с прегипертензией или мягкой артериальной гипертонией, имеющих разный суточный профиль артериального давления // Артериальная гипертония. – 2013. – Т. 19. – № 1. – С. 44–50. [Kazidaeva EN, Venevtseva YL. Interrelation between polyfunctional monitoring data in young men with preor mild hypertension with different blood pressure daily profile. *Arterial'naya gipertenziya*. 2013;19(1):44-50. (In Russ.)]
3. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеева В.С. Артериальная гипертония. Ключи к диагностике и лечению. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Kobalava ZD, Kotovskaya YV, Moiseeva VS. *Arterial'naya gipertoniya*.

- Klyuchi k diagnostike i lecheniyu. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.)]
4. Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Цагарейшвили Е.В. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии: пособие для врачей. – М.: МЕДИКА, 2007. [Rogoza AN, Oshchepkova EV, Tsagareishvili EV. Sovremennye neinvazivnye metody izmereniya arterial'nogo davleniya dlya diagnostiki arterial'noy gipertonii i otsenki effektivnosti antigipertenzivnoy terapii: posobie dlya vrachev. Moscow: MEDIKA; 2007. (in Russ.)]
 5. Конради А.О., Захаров Д.В., Рудоманов О.Г., и др. Спектральный анализ вариабельности ритма сердца при различных вариантах ремоделирования левого желудочка у больных гипертонической болезнью // Артериальная гипертензия. – 2000. – Т. 6. – № 2. – С. 33–38. [Konradi AO, Zakharov DV, Rudomanov OG, et al. Spektral'nyy analiz variabel'nosti ritma serdtsa pri razlichnykh variantakh remodelirovaniya levogo zheludochka u bol'nykh gipertonicheskoy boleznyu // Arterial'naya gipertenziya. 2000;6(2):33-38. (In Russ.)]
 6. 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. – С. 562–566. [Turna EY, Kryuchkova ON. Analiz pokazateley sutochnoy dinamiki arterial'nogo davleniya, variabel'nosti serdechnogo ritma i skorosti klubochkovoy fil'tratsii patsientov s arterial'noy gipertenziei, perenessikh ishemicheskii insul't. Molodoy uchenyy. 2012;(12):562-566. (In Russ.)]
 7. Явелов И.С. Вариабельность сердечного ритма при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд клинициста // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2006. – Т. 5. – № 1. – С. 18–23. [Yavelov IS. Variabel'nost' serdechnogo ritma pri serdechno-sosudistyykh zabolovaniyakh: vzglyad klinitsista. Serdtse. 2006;5(1):18-23. (In Russ.)]
 8. Choi Y, Miura M, Nakata Y, et al. A common genetic variant of the chromogranin A-derived peptide catestatin is associated with atherogenesis and hypertension in a Japanese population. *Endocr J*. 2015;62(9):797-804. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0471.
 9. Subramanian L, Khan AA, Allu PKR, et al. A haplotype variant of the human chromogranin A gene (CHGA) promoter increases CHGA expression and the risk for cardiometabolic disorders. *J Biol Chem*. 2017;292(34):13970-13985. doi: 10.1074/jbc.M117.778134.
 10. Bandyopadhyay GK, Mahata SK. Chromogranin A Regulation of Obesity and Peripheral Insulin Sensitivity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:20. doi: 10.3389/fendo.2017.00020.
 11. Wen G, Mahata SK, Cadman P, et al. Both rare and common polymorphisms contribute functional variation at CHGA, a regulator of catecholamine physiology. *Am J Hum Genet*. 2004;74(2):197-207. doi: 10.1086/381399.
 12. Rao F, Wen G, Gayen JR, et al. Catecholamine release-inhibitory peptide catestatin (chromogranin A(352-372)): naturally occurring amino acid variant Gly364Ser causes profound changes in human autonomic activity and alters risk for hypertension. *Circulation*. 2007;115(17):2271-2281. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628859.
 13. Kiranmayi M, Chirasani VR, Allu PK, et al. Catestatin Gly364Ser Variant Alters Systemic Blood Pressure and the Risk for Hypertension in Human Populations via Endothelial Nitric Oxide Pathway. *Hypertension*. 2016;68(2):334-347. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06568.
 14. Chen Y, Rao F, Rodriguez-Flores JL, et al. Common genetic variants in the chromogranin A promoter alter autonomic activity and blood pressure. *Kidney Int*. 2008;74(1):115-125. doi: 10.1038/ki.2008.113.
 15. Corti A, Ferrari R, Ceconi C. Chromogranin A and tumor necrosis factor-alpha (TNF) in chronic heart failure. *Adv Exp Med Biol*. 2000;482:351-359. doi: 10.1007/0-306-46837-9_28.
 16. Hsiao RJ, Parmer RJ, Takiyuddin MA, O'Connor DT. Chromogranin A storage and secretion: sensitivity and specificity for the diagnosis of pheochromocytoma. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70(1):33-45.
 17. Ceconi C, Ferrari R, Bachetti T, et al. Chromogranin A in heart failure; a novel neurohumoral factor and a predictor for mortality. *Eur Heart J*. 2002;23(12):967-974. doi: 10.1053/euhj.2001.2977.
 18. Salem RM, Cadman PE, Chen Y, et al. Chromogranin A polymorphisms are associated with hypertensive renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(3):600-614. doi: 10.1681/ASN.2007070754.
 19. Manhenke C, Orn S, von Haehling S, et al. Clustering of 37 circulating biomarkers by exploratory factor analysis in patients following complicated acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2013;166(3):729-735. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.11.089.
 20. Vaingankar SM, Li Y, Biswas N, et al. Effects of chromogranin A deficiency and excess *in vivo*: biphasic blood pressure and catecholamine responses. *J Hypertens*. 2010;28(4):817-825. doi: 10.1097/HJH.0b013e328336ed3e.
 21. Capellino S, Lowin T, Angele P, et al. Increased chromogranin A levels indicate sympathetic hyperactivity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008;35(1):91-99.
 22. Ferraro S, Ardoino I, Boracchi P, et al. Inside ST-elevation myocardial infarction by monitoring concentrations of cardiovascular risk biomarkers in blood. *Clin Chim Acta*. 2012;413(9-10):888-893. doi: 10.1016/j.cca.2012.01.034.
 23. Giampaolo B, Angelica M, Antonio S. Chromogranin 'A' in normal subjects, essential hypertensives and adrenalectomized patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(1):41-50. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01557.x.

24. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-1942. doi: 10.1210/jc.2014-1498.
25. Mahapatra NR, O'Connor DT, Vaingankar SM, et al. Hypertension from targeted ablation of chromogranin A can be rescued by the human ortholog. *J Clin Invest.* 2005;115(7):1942-1952. doi: 10.1172/JCI24354.
26. O'Toole D, Grossman A, Gross D, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology.* 2009;90(2):194-202. doi: 10.1159/000225948.
27. Friese RS, Altshuler AE, Zhang K, et al. MicroRNA-22 and promoter motif polymorphisms at the Chga locus in genetic hypertension: functional and therapeutic implications for gene expression and the pathogenesis of hypertension. *Hum Mol Genet.* 2013;22(18):3624-3640. doi: 10.1093/hmg/ddt213.
28. 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):2323-2337. doi: 10.1242/jcs.103176.
29. Chen Y, Rao F, Rodriguez-Flores JL, et al. Naturally occurring human genetic variation in the 3'-untranslated region of the secretory protein chromogranin A is associated with autonomic blood pressure regulation and hypertension in a sex-dependent fashion. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(18):1468-1481. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.047.
30. Omland T, Dickstein K, Syversen U. Association between plasma chromogranin A concentration and long-term mortality after myocardial infarction. *Am J Med.* 2003;114(1):25-30. doi: 10.1016/S0002-9343(02)01425-0.
31. Januszewicz W, Kabat M, Prejbisz A, Januszewicz A. Pathogenesis of essential hypertension — a half of the century perspective. *Pol Merkur Lekarski.* 2014;36(211):7-10.
32. Johnson RJ, Feig DI, Nakagawa T, et al. Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights. *J Hypertens.* 2008;26(3):381-391. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f29876.
33. Bachetti T, Ferrari Bardile A, Aloï TL, et al. Plasma levels of vasostatin-1, a chromogranin A fragment, are associated with carotid artery maximum stenosis: A pilot study. *Int J Cardiol.* 2017;236:438-443. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.019.
34. Goetze JP, Hilsted LM, Rehfeld JF, Alehagen U. Plasma chromogranin A is a marker of death in elderly patients presenting with symptoms of heart failure. *Endocr Connect.* 2014;3(1):47-56. doi: 10.1530/EC-14-0017.
35. Jansson AM, Rosjo H, Omland T, et al. Prognostic value of circulating chromogranin A levels in acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2009;30(1):25-32. doi: 10.1093/eurheartj/ehn513.
36. Estensen ME, Hognestad A, Syversen U, et al. Prognostic value of plasma chromogranin A levels in patients with complicated myocardial infarction. *Am Heart J.* 2006;152(5):927 e921-926. doi: 10.1016/j.ahj.2006.05.008.
37. Sahu BS, Sonawane PJ, Mahapatra NR. Chromogranin A: a novel susceptibility gene for essential hypertension. *Cell Mol Life Sci.* 2010;67(6):861-874. doi: 10.1007/s00018-009-0208-y.
38. Helle KB, Corti A, Metz-Boutigue MH, Tota B. The endocrine role for chromogranin A: a prohormone for peptides with regulatory properties. *Cell Mol Life Sci.* 2007;64(22):2863-2886. doi: 10.1007/s00018-007-7254-0.
39. Takiyuddin MA, Neumann HP, Cervenka JH, et al. Ultradian variations of chromogranin A in humans. *Am J Physiol.* 1991;261(4 Pt 2):R939-944. doi: 10.1152/ajpregu.1991.261.4.R939.

■ Информация об авторах

Екатерина Юрьевна Губарева — очный аспирант кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. E-mail: ekaterina.ju.gubareva@gmail.com.

Николай Николаевич Крюков — заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. E-mail: ???.

Ирина Валерьевна Губарева — доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. E-mail: ???.

Ольга Викторовна Желтякова — кандидат биологических наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Самара ОАО «РЖД». E-mail: ???.

Илья Дмитриевич Мартыненко — магистрант, направление подготовки № 12.04.04 Биотехнические системы и технологии, профиль 12.04.04-57 биотехнические системы и технологии защиты окружающей среды, Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ». E-mail: ???.

■ Information about the authors

Ekaterina Yu. Gubareva — Postgraduate student of the Internal Diseases Department, Samara State Medical University. E-mail: ekaterina.ju.gubareva@gmail.com.

Nikolay N. Kryukov — Honoured Science Worker of Russia, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Internal Diseases Department, Samara State Medical University. E-mail: ???.

Irina V. Gubareva — Doctor of Medicine, Associate Professor, Internal Diseases Department, Samara State Medical University. E-mail: ???.

Olga V. Zheltyakova — Candidate of Biological Sciences, Head of Clinical-diagnostic Laboratory at the «Road Clinical Hospital at the station of Samara OJSC «Russian Railways». E-mail: ???.

Ilya D. Martynenko — Master's student of ETU «LETI», Field of training No. 12.04.04 Biotechnical systems and technologies, Profile 12.04.04-57 Biotechnical systems and technologies of environmental protection. E-mail: ???.