

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1

Сердечные тропонины при артериальной гипертензии: механизмы повышения и диагностическая ценность

А. М. Чаулин^{1, 2}, Д. В. Дупляков^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, Россия

Контактная информация:

Чаулин Алексей Михайлович,
ФГБОУ ВО СамГМУ
Минздрава России,
ул. Чапаевская, д. 89, Самара,
Россия, 443099.
E-mail: alekseymichailovich22976@
gmail.com

Статья поступила в редакцию
14.02.21 и принята к печати 21.03.21.

Резюме

Представления о диагностической и прогностической ценности многих биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая сердечные тропонины (сTnT и сTnI), значительно меняются с развитием методов их определения. Новые высокочувствительные иммуноанализы могут детектировать минимальные концентрации белковых молекул сердечных тропонинов в биологических жидкостях (несколько нг/л и менее), позволяя выявлять сTnT и сTnI у всех здоровых индивидуумов. Наряду с этим появляются возможности использования сTnT и сTnI как для оценки риска развития ССЗ у здоровых людей, так и для выявления и мониторинга многих ранних патологических состояний, представляющих опасность для сердечно-сосудистой системы и жизни пациентов. К числу таковых патологических состояний относится артериальная гипертензия (АГ), которая является непосредственной причиной развития ишемической болезни сердца, острого инфаркта миокарда, инсульта и ряда других ССЗ. В ряде недавних исследований сообщается о возможности использования высокочувствительных сTnT и сTnI при ведении пациентов с АГ. В данной статье мы подробно рассматриваем диагностическое и прогностическое значение сердечных тропонинов при АГ, а также обсуждаем основные возможные механизмы, лежащие в основе повышения сTnT и сTnI при АГ в биологических жидкостях человека.

Ключевые слова: сердечные тропонины, высокочувствительные иммуноанализы, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, гипертонический криз

Для цитирования: Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Сердечные тропонины при артериальной гипертензии: механизмы повышения и диагностическая ценность. Артериальная гипертензия. 2021;27(4):390–401. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-390-401

Cardiac troponins in hypertension: mechanisms of increase and diagnostic value

A. M. Chaulin^{1,2}, D. V. Duplyakov^{1,2}

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia

² Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia

Corresponding author:

Aleksey M. Chaulin,
Samara State Medical University,
89 Chapayevskaya str., Samara,
443099 Russia.
E-mail: aleksemichailovich22976@
gmail.com

Received 14 February 2021;
accepted 21 March 2021.

Abstract

The understanding of the diagnostic and prognostic value of many biomarkers of cardiovascular diseases (CVD), including cardiac troponins (cTnT and cTnI), is changing significantly with the development of methods for their determination. New highly sensitive immunoassays can detect minimal concentrations of cardiac troponin protein molecules in biological fluids (several ng/L or less), allowing the detection of cTnT and cTnI in all healthy individuals. Along with this, there are opportunities to use cTnT and cTnI both to assess the risk of developing CVD in healthy people, and to identify and monitor many early pathological conditions that pose a risk to the cardiovascular system and the life of patients. These pathological conditions include hypertension (HTN), which is the direct cause leading to coronary heart disease, acute myocardial infarction, stroke, and other CVD. A number of recent studies reported the possibility of using highly sensitive cTnT and cTnI in the management of HTN patients. In this article, we consider in detail the diagnostic and prognostic value of cardiac troponins in HTN, we also discuss the main possible mechanisms underlying the increase in cTnT and cTnI in human body fluids.

Key words: cardiac troponins, highly sensitive immunoassays, cardiovascular diseases, hypertension, hypertensive crisis

For citation: Chaulin AM, Duplyakov DV. Cardiac troponins in hypertension: mechanisms of increase and diagnostic value. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(4):390–401. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-390-401

Введение

Современные представления о специфичности сердечных тропонинов

Среди всех известных миокардиальных белков, образующих регуляторный тропонин-тропомиозиновый комплекс, только сердечный тропонин Т (сТнТ) и сердечный тропонин I (сТнI) имеют уникальные аминокислотные последовательности, что позволяет использовать их в качестве биомаркеров для лабораторной диагностики острого инфаркта миокарда (ОИМ) [1–3]. Хотя в литературе и имеются данные, опровергающие абсолютную кардиоспецифичность [4–7], в частности, исследование V. Ricchiutti и соавторов (1999), обнаруживших экспрессию матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) сТнТ в био-

птатах скелетных мышц [4], В. Messner и соавторов (2000), выявивших экспрессию как мРНК сТнТ, так и мРНК сТнI в образцах скелетных мышц, а также исследование F. Apple и соавторов (1998), согласно которому скелетные мышцы человека начинают экспрессировать сТнТ при хронической почечной недостаточности (ХПН) [6]. Однако все эти исследования, выполненные до 2000 года, проводились при использовании малоспецифичных иммуноанализов первого-второго поколений, которые нередко давали ложноположительные результаты из-за перекрестных реакций, что и могло послужить причиной ошибочных суждений. Благодаря разработке тропониновых иммуноанализов третьего и четвертого поколений, в дальнейшем практически

не появлялись данные об экспрессии сердечных тропонинов в скелетных мышцах, за исключением статьи исследователя А. Jaffe с соавторами (2011), которые также сообщили о наличии экспрессии сTnT в биоптатах скелетных мышц при некоторых миопатиях, что, по мнению авторов, приводило к ложноположительному увеличению сTnT в сыворотке крови [7]. Однако в недавнем подобном исследовании J. Schmid с коллегами (2018) не подтвердили вышеописанные данные о существовании экспрессии сTnT и сTnI в пораженных миопатиями скелетных мышцах. Хотя исследователи и выявили диагностически значимое повышение в сыворотке крови сTnT у 69% и сTnI у 4% пациентов, но при исследовании биоптатов пораженных скелетных мышц во всех образцах определялись скелетные изоформы тропонинов и ни в одном не обнаружены кардиоспецифические изоформы тропонинов [8]. Эти сведения позволяют полагать, что основными механизмами, ответственными за повышение сTnT и сTnI при скелетных миопатиях, являются ложноположительные реакции, обусловленные наличием перекрестных реакций между диагностическими антителами (антителами против сTnT и сTnI) и молекулами скелетных тропонинов. При этом, судя по данным J. Schmid и соавторов (2008) [8], даже современные высокочувствительные методы определения сTnT и сTnI могут давать ложноположительные результаты. Тем не менее нельзя исключить возможность ложноположительного повышения,

обусловленного мутацией тропонинов, являющихся причиной наследственных миопатий и кардиомиопатий [9]. Изменение структуры белковой молекулы тропонинов, в особенности в эпитопах (антигенных детерминантах), против которых направлены диагностические антитела, будет приводить к изменению антиген-антительного взаимодействия, являющегося принципиально важным этапом иммунохимических методов определения тропонинов.

Есть также сообщения об экспрессии сердечных тропонинов в стенках легочных и полых вен, как у человека, так и у лабораторных животных (свиней, собак, крыс), причем у последних экспрессия тропонинов определяется на более пролонгированных расстояниях от сердца [10–12]. Однако данные о влиянии венозной экспрессии сердечных тропонинов на лабораторную диагностику сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) отсутствуют и пока носят лишь теоретический характер. Тем самым оснований сомневаться в абсолютной кардиоспецифичности сердечных тропонинов Т и I на сегодняшний день крайне мало. Однако, несмотря на абсолютную кардиоспецифичность, существует множество причин — как физиологических, так и патологических состояний, которые сопровождаются повышением сывороточных концентраций сердечных тропонинов по разным механизмам [13–16].

В целом на данный момент условно можно выделить три группы причин повышения сердечных тропонинов в сыворотке крови (рис.).

Рисунок. Основные причины повышения сердечных тропонинов в сыворотке крови по [1, 13–16], с изменениями и дополнениями

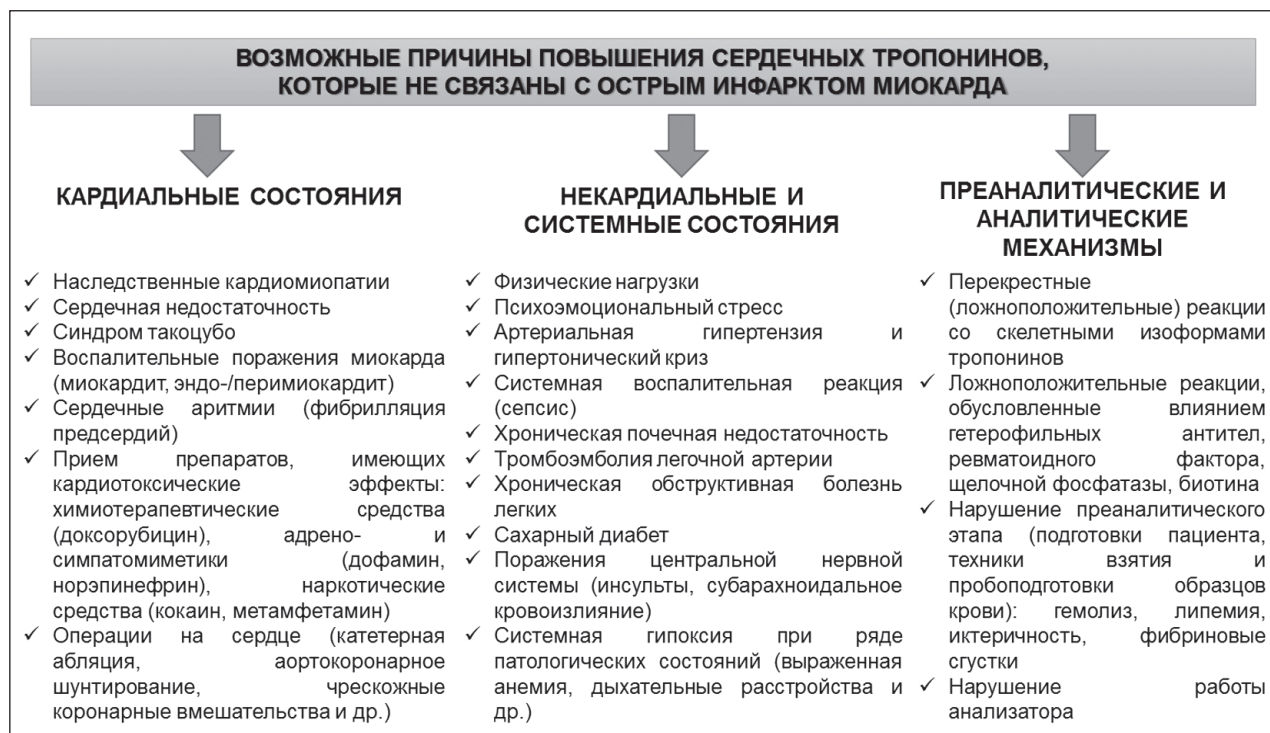


Таблица 1

**КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУНОХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ cTnT и cTnI
ПО ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ АНАЛИЗА**

Обозначение иммуноанализа в соответствии с его чувствительностью	Нижний предел определения (минимальная определяемая концентрация), нг/л	Процент измеримых значений (менее 99-го перцентиля) у полностью здоровых пациентов
Низкочувствительные иммуноанализы	500–1000 нг/л	0 %
Умеренно чувствительные иммуноанализы	50–100 нг/л	Менее 50 %
Высокочувствительные иммуноанализы 1-го поколения	Десятки нг/л	50–75 %
Высокочувствительные иммуноанализы 2-го поколения	Десятки нг/л	75–95 %
Высокочувствительные иммуноанализы 3-го поколения	Несколько нг/л	Более 95 %
Высокочувствительные иммуноанализы 4-го поколения («ультрачувствительные»)	Менее 1 нг/л	99–100 %

Стоит отметить, что диагностическая и прогностическая ценность cTnT и cTnI зависит, в первую очередь, от метода их определения и, соответственно, будет существенно отличаться у умеренночувствительных и высокочувствительных методов обнаружения сердечных тропонинов. По мере развития методов определения сердечных тропонинов происходили значимые изменения представлений о биохимии и диагностической/прогностической ценности cTnT и cTnI [1, 15]. Так, например, иммуноанализы первого и второго поколения были низкочувствительными, в связи с чем могли выявлять только крупноочаговые инфаркты миокарда и, как отмечалось выше, имели выраженный недостаток в виде перекрестных реакций диагностических антител (антител против cTnT и cTnI) с молекулами скелетных тропонинов. Кроме того, до появления высокочувствительных иммуноанализов, сердечные тропонины считались строго внутриклеточными молекулами, обнаружение которых в сыворотке крови рассматривалось в качестве диагностического критерия ОИМ [17].

При появлении же первых высокочувствительных иммуноанализов сердечные тропонины стали выявляться у значительного числа (как минимум у 50 %) обследованных здоровых лиц (высокочувствительные иммуноанализы 1-го поколения). Последующее совершенствование высокочувствительных иммуноанализов привело к еще более значимому повышению чувствительности («ультрачувствительные иммуноанализы») и возможности выявлять

белковые молекулы сердечных тропонинов практически у всех обследуемых полностью здоровых пациентов (табл. 1).

Благодаря современным методам определения сердечных тропонинов открылись новые возможности использования этих биомаркеров в клинической практике. В частности, hs-cTnT и hs-cTnI могут быть использованы для оценки риска развития ССЗ (ОИМ, инсульта, сердечной недостаточности) (табл. 2) [18, 19], определения прогноза пациентов как с сердечными, так и с внесердечными нозологиями (ХПН, сепсисом, тромбоэмболией легочной артерии, инсультами, онкологическими заболеваниями и другими) [13, 14, 16], выявления латентных форм ИБС при помощи нагрузочных проб (физической или фармакологической нагрузки) с последующим взятием крови и определением тропонинов [20], мониторинга проведения кардиотоксической химиотерапии [21], а также в спортивной медицине/кардиологии [13, 22].

Одной из значимых причин повышения сердечных тропонинов, которая заслуживает отдельного внимания, является артериальная гипертензия (АГ). **Цель настоящей статьи** заключается в обсуждении диагностического/прогностического значения cTnT и cTnI при АГ, а также механизмов, лежащих в основе элевации концентраций cTnT и cTnI в биологических жидкостях при АГ.

АГ оказывает огромное влияние на риск заболеваемости, смертности и качество жизни пациентов во всем мире [23]. АГ является причиной развития

**УРОВНИ hs-cTnI ДЛЯ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА РАЗВИТИЯ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ**

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний	Концентрация hs-cTnI у женщин	Концентрация hs-cTnI у мужчин
Низкий	< 4 нг/л	< 6 нг/л
Умеренный	4–10 нг/л	6–12 нг/л
Высокий	> 10 нг/л	> 12 нг/л

примерно 54% инсультов и 47% случаев ишемической болезни сердца (ИБС) каждый год [24]. В результате в 2013 году АГ была признана фактором риска номер один, связанным со смертностью населения в мире [25]. При этом распространенность АГ в общей популяции может быть гораздо выше, чем считается в настоящее время. Многие пациенты, имеющие высокое артериальное давление (АД), как правило, могут об этом даже не догадываться, что вызывает особое опасение. Так, по данным исследования S. Caligiuri с соавторами (2017), 2% людей из общей популяции имели АД более 180/110 мм рт. ст. и не знали об этом [23].

Сердечные тропонины при артериальной гипертензии: данные клинических исследований

Поиск клинических исследований для обсуждения диагностической ценности сердечных тропонинов в биологических жидкостях при АГ проводился с использованием ключевых слов “arterial hypertension”, “cardiac troponin I”, “cardiac troponin T”, “saliva”, “urine” по базам данных PubMed/Medline и Embase за последние 10 лет.

В большинстве случаев повышенные уровни тропонинов далеко не всегда свидетельствуют о наличии инфаркта миокарда. Так, в крупном исследовании G. Lindner и соавторов (2014) ретроспективно проанализированы основные причины повышения hs-cTnT у пациентов (n = 1573), поступивших в отделение неотложной помощи с жалобами на боль в груди. Из них только у 175 пациентов был подтвержден ОИМ, тогда как у 1389 пациентов причины повышения hs-cTnT не были связаны с ОИМ. Наиболее значимыми причинами повышения hs-cTnT оказались: почечная недостаточность, церебральная ишемия, сердечная недостаточность, АГ и другие. Авторы также сообщают о том, что в 30% случаев причина повышения hs-cTnT осталась неизвестной [26]. Можно предположить, что часть данных случаев была обусловлена ложноположительными результатами и субклиническими повреждениями миокарда при других нозологиях.

В недавних анализах В. Long и соавторов (2020) [27] и W. Masri и соавторов (2017) [28] АГ также упоминается в качестве значимой причины не связанного с ОИМ повышения сердечных тропонинов.

В. Harvell с коллегами (2016), проводя подобный анализ причин повышения hs-cTnI, обнаружил, что АГ занимает 4-е место в структуре причин повышения hs-cTnI (после ОИМ, инфекционной и почечной этиологии) [29]. L. Afonso и соавторы (2011) в своем ретроспективном анализе, включившем 576 пациентов с АГ, обнаружили, что hs-cTnI повышен у 32% из них со средним пиковым уровнем $4,06 \pm 14,6$ нг/мл. Авторы также выявили, что по сравнению с подгруппой пациентов с нормальным уровнем hs-cTnI пациенты в подгруппе с повышенными концентрациями hs-cTnI были старше, имели более низкую фракцию выброса левого желудочка, более высокую частоту сердечных сокращений, а также более высокую распространенность сахарного диабета и отека легких [30].

Согласно литературным данным, примерно у 1–2% пациентов с АГ в течение жизни разовьется гипертонический криз (ГК) [31]. При ГК уровни систолического и диастолического АД превышают отметки в 180 и 120 мм рт. ст. соответственно, создавая высокую угрозу для жизни. Показано, что без лечебного вмешательства уровень смертности при ГК превышает 70% [32]. Среди всех органов-мишеней наиболее часто поражаемой тканью является миокард, что можно выявить при помощи высокочувствительных методов определения сердечных тропонинов. Так, G. Acosta и соавторы (2020) в недавнем исследовании обнаружили, что у 15% пациентов с ГК отмечается повышение концентрации hs-cTnT выше верхнего референтного уровня или 99-го перцентиля (> 15 нг/л) [33]. Повышенный уровень сердечных тропонинов при ГК предсказывает долгосрочные неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы. Так, по данным D. Pattanshetty и соавторов (2012), серьезные неблагоприятные сердечные или цереброваскулярные события (МАССЕ) (сочетание инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, ГК, отека легких, инсульта или транзиторной ише-

мической атаки) развивались в течение 2-летнего периода наблюдения гораздо чаще у тех пациентов с ГК, которые имели повышенный уровень hs-cTnI (71%), по сравнению с пациентами, у которых уровень hs-cTnI был в пределах нормы (38%). Кроме того, у пациентов с повышенным уровнем hs-cTnI также чаще выявлялась обструктивная ИБС (отношение шансов (ОШ) 8,97; 95% доверительный интервал (ДИ) = 1,4–55,9; $p < 0,01$) [34]. В другом ретроспективном когортном исследовании, включившем 929 пациентов с ГК, повышенный уровень hs-cTnI зафиксирован примерно у трети пациентов. При этом у пациентов с повышенными уровнями hs-cTnI чаще развивались такие неблагоприятные события, как инфаркт миокарда (66% против 34%; ОШ 4,74; ДИ = 2,74–8,20, $p < 0,001$) и отек легких (50% против 30%; ОШ 2,31; ДИ = 1,24–4,30, $p = 0,007$). Даже после поправки на соответствующие ковариаты (пол, раса, история сахарного диабета, сердечная недостаточность, ХПН и ИБС) прогностическая ценность hs-cTnI в выявлении оставалась значимой [35]. По данным А. Omondi (2017), распространенность повышенного уровня cTnT у пациентов с ГК довольно низка, составляя всего 7%. В течение средних периодов наблюдения 6 месяцев и 1 год смертность в группе пациентов с повышенным уровнем cTnT составила 27% и 32% соответственно, тогда как в группе пациентов с нормальной концентрацией cTnT — всего 5 и 8% соответственно. По данным статистического анализа, по сравнению с пациентами с нормальным уровнем cTnT, пациенты с ГК и повышенным cTnT имеют более высокий риск смерти в течение 6 месяцев (ОШ 6,4; ДИ = 2,1–19,2) и в течение 1 года (ОШ 3,7; ДИ = 1,4–9,8) [36].

Хроническое субклиническое повреждение миокарда, выявляемое при помощи высокочувствительных тропониновых иммуноанализов, может предшествовать развитию АГ в общей популяции [37–39]. По данным крупного исследования J. McEvoy и соавторов (2015), включившего 6516 здоровых людей, исходные концентрации hs-cTnT в сыворотке крови у них были связаны с риском развития АГ и гипертрофии левого желудочка в течение 6 лет [38]. Тем самым лабораторное исследование крови на hs-cTnT может быть полезным инструментом для амбулаторного мониторинга АД и выявления тех пациентов, кому следует проводить комплекс мероприятий для профилактики АГ. А у пациентов с уже установленной АГ уровень hs-cTnT ассоциирован как с гипертрофией левого желудочка, так и с ухудшением геометрических параметров левого желудочка [39].

Таким образом, сердечные тропонины, определяемые при помощи высокочувствительных имму-

ноанализов, нередко повышаются до развития АГ, при АГ и ГК и имеют прогностическое значение, позволяя выявлять тех пациентов, которым необходимы более тщательное обследование и лечение с целью предотвращения развития у них нежелательных последствий.

Механизмы, ответственные за повышение сердечных тропонинов в сыворотке крови при артериальной гипертензии

В целом в основе повышения сердечных тропонинов при АГ потенциально могут лежать следующие механизмы: 1) усиление процессов апоптоза, обусловленное растяжением миокарда и избыточной активацией адренергической системы; 2) обусловленное повышением АД усиление процессов протеолитической деградации молекул сердечных тропонинов внутри кардиомиоцитов и внеклеточно; 3) повышение мембранной проницаемости из-за перегрузки миокарда; 4) влияние повышенного АД на элиминацию тропонинов путем процессов фильтрации в почках и нарушение функции печени; 5) обусловленная повышенным АД гипертрофия миокарда.

Растяжение стенки миокарда, адренергическая система и апоптоз

АГ способствует перегрузке миокарда, вызывая растяжение его стенок, которое в свою очередь усиливает апоптоз. В экспериментальном исследовании W. Cheng и соавторов (1995) показано, что растяжение миокарда тесно связано с активизацией процессов запрограммированной гибели клеток за счет усиления окислительного стресса (генерации активных форм кислорода) и экспрессии белка Fas [40]. Другим механизмом, усиливающим процессы апоптоза при АГ и ГК, является действие адренергической системы. В экспериментах на изолированных культивируемых кардиомиоцитах *in vitro* показано, что стимуляция бета-адренергических рецепторов норэпинефрином [41, 42] и изопротеренолом [43] вызывает апоптоз по цАМФ-зависимому и NF2-зависимому механизмам соответственно [41–43]. Апоптоз, в свою очередь, может приводить к значимому повышению уровней сердечных тропонинов, даже при отсутствии некротических процессов [44, 45]. В дополнение к этим данным кратковременная перегрузка левого желудочка давлением, смоделированная на лабораторных свиньях путем внутривенного введения фенилэфрина, приводила к усилению апоптоза, но без признаков некроза. При этом уровень hs-cTnT превысил значение 99-го перцентилля уже через 30 минут; через 1 час концентрация тропонина составила 856 ± 956 нг/л, а через 24 часа

уровень тропонинов поднялся до $1,462 \pm 1,691$ нг/л [44]. Подобная резкая динамика прироста концентрации кардиомаркеров, отличающаяся от динамики прироста уровней биомаркеров при ОИМ, обусловлена отсутствием блокировки коронарного кровотока, в связи с чем молекулы сердечных тропонинов попадают в общий кровоток быстрее, в отличие от стойкой окклюзии, характерной для ОИМ (феномен «вымывания»).

Влияние артериального давления на процессы протеолитической деградации сердечных тропонинов внутри кардиомиоцитов и в крови

Одним из возможных механизмов высвобождения сердечных тропонинов при АГ без летального повреждения (разрушения клеточной мембраны) кардиомиоцита являются процессы протеолитической деградации белковых молекул тропонинов на такие мелкие фрагменты, которые, предположительно, смогут пройти через интактную клеточную мембрану. Так, показано, что механическое растяжение кардиомиоцитов, обусловленное перегрузкой давлением и/или объемом, запускает каскад внутриклеточных сигналов, которые приводят к повышению уровня внутриклеточного кальция, увеличению образования внутриклеточного оксида азота и последующей активации ряда внутриклеточных протеиназ, включая матриксную металлопротеиназу-2 (ММП-2) и матриксную металлопротеиназу-14 (ММП-14) [46, 47], которые, в свою очередь, способны внутри клетки расщеплять молекулу тропонина I на более мелкие фрагменты [48, 49], облегчая их высвобождение наружу.

Помимо ММП-2 и ММП-14 за протеолитическую деградацию тропонина I внутри клетки может быть ответственен фермент кальпаин-1. В экспериментальном исследовании на изолированных сердцах крыс (модель Лангендорфа) увеличение преднагрузки вызывало выраженный кальпаин-опосредованный протеолиз молекулы сердечного тропонина I независимо от ишемии миокарда. Ингибирование фермента кальпаина специфическим синтетическим блокатором и устранение повышенной преднагрузки предотвращали деградацию молекулы cTnI [50, 51].

Гипотетически концентрация сердечных тропонинов при АГ и ГК может изменяться из-за процессов расщепления молекул cTnT и cTnI. Так, в недавнем исследовании отечественных биохимиков И. Катруха и соавторов [52] обнаружено, что прокоагулянтный фермент тромбин вызывает протеолитическую деградацию полноразмерной молекулы cTnT на два фрагмента. При этом у пациентов с АГ и ГК отмечается повышенная активность тромбо-

цитов, маркеров свертывающей системы, включая тромбин [53, 54], что потенциально может оказывать влияние на процессы протеолитической деградации молекул сердечных тропонинов.

Описанные процессы расщепления тропонинов внутри- [48–51] и внеклеточно [52] приводят к изменению состава и доступности некоторых антигенных детерминант, на которые могут быть направлены диагностические антитела, что будет приводить к изменению концентрации cTnT и cTnI в крови. Это обстоятельство, пожалуй, является главным фактором, обеспечивающим различие в уровнях сердечных тропонинов, полученных при исследовании одной и той же сыворотки разными тест-системами. Более того, расщепление полноразмерных молекул тропонинов на более мелкие фрагменты будет способствовать тому, что последние в гораздо больших количествах смогут проходить через почечный и гематосаливарный фильтр в мочу и ротовую жидкость. При этом, с одной стороны, может уменьшаться диагностическая ценность тропонинов в сыворотке крови, поскольку они будут быстрее элиминироваться из крови, а с другой, появляются новые возможности диагностики путем использования биологических жидкостей, полученных неинвазивным путем.

Влияние артериального давления на повышение мембранной проницаемости кардиомиоцитов и высвобождение молекул сердечных тропонинов

Проницаемость клеточной мембраны кардиомиоцитов является важным фактором, определяющим возможность высвобождения внутриклеточных белковых молекул (кардиомаркеров) во внеклеточную жидкость и далее — кровь. В цитоплазме кардиомиоцитов, помимо структурного пула тропонинов, являющегося важным составным элементом тропонинового комплекса, регулирующего процессы сокращения и расслабления сердечной мышечной ткани, присутствует неструктурный (несвязанный) пул тропонинов, который составляет примерно 6–8% для cTnT и 3–8% для cTnI от всей массы тропониновых белков в клетке и не принимает участия в сокращении миокарда [55]. Есть мнение, что молекулы cTnT и cTnI, составляющие эту неструктурную фракцию, могут свободно высвобождаться у полностью здоровых пациентов, обеспечивая нормальную (менее 99-го перцентиля) базовую концентрацию в сыворотке крови. При незначительных и обратимых повреждениях миокарда, которые, к примеру, могут наблюдаться во время психоэмоциональных стрессов [56] и длительных/тяжелых спортивных нагрузок [57], степень повышения cTnT и cTnI, как правило, в норме не превышает 3–5-кратного превышения относительно значений 99-го перцентиля.

Предположительно одну из важных ролей в регуляции растяжения миокарда, мембранной проницаемости и регуляции протеолитической деградации тропонинов внутри кардиомиоцитов играют белки интегрины — трансмембранные гликопротеиновые рецепторы, связывающие внеклеточный матрикс с внутриклеточным цитоскелетом. По данным М. Hessel и соавторов (2008), перегрузка миокарда приводит к его растяжению и активации интегринов, функционирующих как механотрансдукторы [58]. При стимуляции интегринов, по мнению исследователей, происходит активация ферментов ММП-2 и кальпаина-1, ведущих к протеолитическому расщеплению тропонина I, а также повышение высвобождения несвязанного пула сердечных тропонинов за счет увеличения мембранной проницаемости [58].

Влияние артериального давления на процессы фильтрации в почках

Поскольку концентрация молекул сердечных тропонинов в сыворотке крови определяется не только степенью высвобождения из кардиомиоцитов, но и степенью элиминации их из кровотока, функциональное состояние почек будет играть важную роль в лабораторной диагностике ССЗ. Хотя ХПН и является одной из частых причин не связанного с ОИМ повышения концентрации сердечных тропонинов [59], а более низкая скорость клубочковой фильтрации ассоциирована с более высокими уровнями hs-cTnT [60], молекулы сердечных тропонинов определялись в моче не у всех пациентов, и диагностическая ценность в этой биологической жидкости была крайне сомнительна [61, 62]. Однако с развитием иммунохимических методов повышенной чувствительности произошли изменения представлений о биологической ценности тропонинов в моче. В частности, в исследовании P. Pervan и соавторов (2017) hs-cTnI обнаружен в утренней порции мочи всех двадцати обследуемых пациентов. Примечательно, что у пациентов с АГ средние уровни hs-cTnI были выше по сравнению со здоровыми индивидуумами (26,59 против 14,95 пг/мл, $p = 0,045$) [63]. Поскольку АД является одним из ключевых факторов формирования скорости клубочковой фильтрации, то более высокое АД, характерное для АГ, вероятно усиливает элиминацию тропонинов из крови через почечный фильтр.

По данным недавнего экспериментального исследования, помимо почек, в элиминации тропонинов из крови важную роль играет печень [64]. Поскольку АГ и заболевания печени имеют немало общих факторов риска и патогенетических механизмов [65], данные патологии протекают сочетанно у многих пациентов, в результате чего нарушения функции

печени могут оказывать потенциальное влияние на уровни сердечных тропонинов.

Перегрузка миокарда объемом и его гипертрофия

АГ сопровождается перегрузкой миокарда и его постепенной гипертрофией, которая коррелирует с концентрацией сердечных тропонинов [37, 66]. Кроме того, у здоровых мужчин уровни сердечных тропонинов выше, чем у женщин [67, 68], что также нашло отражение при установлении уровней 99-го перцентиля (принятого в качестве верхней границы нормы) практически у всех известных к настоящему времени высокочувствительных тест-систем [69]. Более высокие уровни hs-cTnT, hs-cTnI и креатинфосфокиназы у мужчин, по мнению исследователей, связаны с более высокой массой миокарда [67, 70].

Возможности исследования сердечных тропонинов при артериальной гипертензии в биологических жидкостях, полученных неинвазивным путем

В качестве альтернативного диагностического подхода при ряде ССЗ, в том числе ОИМ, сердечной недостаточности и АГ, можно использовать биологические жидкости человека, полученные неинвазивным путем [63, 71–78]. В частности, в исследованиях показано, что уровень hs-cTnI [71, 73] и мозгового натрийуретического пептида [75] при ИБС/инфаркте миокарда и сердечной недостаточности выше, чем у здоровых пациентов соответственно. Учитывая тот факт, что в утренней моче пациентов с АГ уровень hs-cTnI выше, чем в моче нормотензивных пациентов, и прием антигипертензивных препаратов приводит к снижению мочевых концентраций hs-cTnI, измерение hs-cTnI является новым многообещающим инструментом для диагностики и мониторинга пациентов с АГ [63]. Показано, что значения hs-cTnI $> 4,1$ пг/мл в утренней моче у пациентов с сахарным диабетом связаны с развитием краткосрочных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. При этом для подобных целей в амбулаторных условиях исследование мочи более удобно и неинвазивно по сравнению с исследованием крови [76]. Исследование концентрации тропонинов в моче также может использоваться у беременных для выявления преэклампсии и оценке тяжести повреждения миокарда. Исследователи предлагают разработку индикаторных тест-полосок для детекции высокочувствительных тропонинов в моче [78].

Конкретные механизмы, посредством которых молекулы cTnT и cTnI проходят через гломерулярный фильтр, окончательно не известны. Целостные белковые молекулы тропонинов являются довольно

крупными соединениями для беспрепятственного прохождения через составные компоненты почечного и гематосаливарного барьеров. Вместе с тем молекулы тропонинов склонны к протеолитической деградации, как внутри кардиомиоцита, так и внеклеточно, в результате чего образуется множество фрагментов с более низкой молекулярной массой, которые, очевидно, беспрепятственно могут проходить через поры гломерулярного и гематосаливарного барьеров. Дальнейшее уточнение данных механизмов протеолитической деградации и элиминации, как и установление факторов, оказывающих влияние на данные процессы, является важной задачей и предметом дальнейших исследований.

Выводы

АГ является одной из наиболее значимых причин повышения сердечных тропонинов, не связанных с ОИМ. Определение высокочувствительных сердечных тропонинов в сыворотке крови имеет высокую прогностическую ценность, позволяя выявлять пациентов, имеющих более высокий риск развития ССЗ и ряда опасных осложнений (инфаркта миокарда, инсульта, отека легких). Механизмы, лежащие в основе повышения сердечных тропонинов в сыворотке крови при АГ, многообразны и включают в себя активацию процессов апоптоза кардиомиоцитов, обусловленных растяжением стенки миокарда и активацией адренергической системы, повышение мембранной проницаемости и усиление процессов протеолитического расщепления тропонинов как внутри, так и вне кардиомиоцита, а также влияние повышенного АД на процессы фильтрации в почках и функцию печени. Исследование высокочувствительных сердечных тропонинов в биологических жидкостях, полученных неинвазивным путем, в частности, в моче, представляет значительный интерес для диагностики и мониторинга АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Glob Heart*. 2018;13(4):305–338. doi:10.1016/j.ghart.2018.08.004
2. Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Часть 1. Клиническая практика. 2020;11(3):75–84 [Chaulin AM, Duplyakov DV. Biomarkers of acute myocardial

infarction: diagnostic and prognostic value. Part 1. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(3):75–84. doi:10.17816/clinpract34284. In Russian]. doi:10.17816/clinpract34284

3. Brinkmann C, Schofer J. 4th universal definition of myocardial infarction 2018: what is new? *Herz*. 2018;43(8):681–688. doi:10.1007/s00059-018-4763-6

4. Ricchiuti V, Apple FS. RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle. *Clin Chem*. 1999;45(12):21–2135. doi:10.1093/clinchem/45.12.2129

5. Messner B, Baum H, Fischer P, Quasthoff S, Neumeier D. Expression of messenger RNA of the cardiac isoforms of troponin T and I in myopathic skeletal muscle. *Am J Clin Pathol*. 2000;114(4):544–549. doi:10.1309/8KCL-UQRF-6EEL-36XK

6. Apple FS, Ricchiuti V, Voss EM, Anderson PA, Ney A, Odland M. Expression of cardiac troponin T isoforms in skeletal muscle of renal disease patients will not cause false-positive serum results by the second generation cardiac troponin T assay. *Eur Heart J*. 1998;19(Suppl N):N 30–N 33.

7. Jaffe AS, Vasile VC, Milone M, Saenger AK, Olson KN, Apple FS. Diseased skeletal muscle: a noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(17):1819–1824. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.026

8. Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, Scharnagl H, Dieplinger B, et al. Elevated cardiac troponin T in patients with skeletal myopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(14):1540–1549. doi:10.1016/j.jacc.2018.01.070

9. Дупляков Д. В., Чаулин А. М. Мутации сердечных тропонинов, ассоциированные с кардиомиопатиями. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(3):8–17. doi:10.24411/2309-1908-2019-13001 [Duplyakov DV, Chaulin AM. Mutations of heart troponines, associated with cardiomyopathies. *Kardiologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie = Cardiology: News, Opinions, Training*. 2019;7(3):8–17. doi:10.24411/2309-1908-2019-13001. In Russian].

10. Русаков Д. Ю., Ямщиков Н. В., Тулаева О. Н., Суворова Л. А., Метленко О. И. Гистогенез и особенности структурной организации сердечной мышечной ткани в стенках полых и легочных вен человека. *Морфология*. 2015;148(6):38–42. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25010977> [Rusakov DY, Yamshchikov NV, Tulayeva ON, Suvorova LA, Metlenko OI. Histogenesis and peculiarities of structural organization of the cardiac muscle tissue in the walls of human caval and pulmonary veins. *Morfologiya = Morphology*. 2015;148(6):38–42. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25010977>. In Russian].

11. Русаков Д. Ю. Морфофункциональная организация мышечного аппарата стенок полых и легочных вен млекопитающих и человека. *Морфологические ведомости*. 2009;1(2):49–50. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14750511> [Rusakov DY. Morphofunctional organization of muscular apparatus of walls of caval and pulmonary veins in various species of mammals and human. *Morfologicheskie Vedomosti = Morphological Newsletter*. 2009;1(2):49–50. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14750511>. In Russian].

12. Русаков Д. Ю., Вологодина Н. Н., Тулаева О. Н. Развитие исчерченной сердечной мышечной ткани в стенках полых и легочных вен. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2015;4(3):105–105. doi:10.18499/2225-7357-2015-4-3-105-105 [Rusakov DY, Vologdina NN, Tulayeva ON. The development of striated cardiac muscle tissue in the walls of the caval and pulmonary veins. *J Anatomy Histopathology*. 2015;4(3):105–105. doi:10.18499/2225-7357-2015-4-3-105-105. In Russian].

13. Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 1. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(2):13–23. doi:10.24411/2309-1908-2019-12002 [Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased cardiac troponins, not

associated with acute coronary syndrome. Part 1. *Kardiologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie = Cardiology: News, Opinions, Training*. 2019;7(2):13–23. doi:10.24411/2309-1908-2019-12002. In Russian].

14. Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 2. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(2):24–35. doi:10.24411/2309-1908-2019-12003 [Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 2. *Kardiologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie = Cardiology: News, Opinions, Training*]. 2019;7(2):24–35. doi:10.24411/2309-1908-2019-12003. In Russian].

15. Чаулин А. М., Дуплякова П. Д., Дупляков Д. В. Циркадные ритмы сердечных тропонинов: механизмы и клиническое значение. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3S):4061 [Chaulin AM, Duplyakova PD, Duplyakov DV. Circadian rhythms of cardiac troponins: mechanisms and clinical significance. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3S):4061. doi:10.15829/1560-4071-2020-4061. In Russian].

16. Чаулин А. М., Свечков Н. А., Волкова С. Л., Григорьева Ю. В. Диагностическая ценность сердечных тропонинов у пожилых пациентов, не страдающих инфарктом миокарда. Современные проблемы науки и образования. 2020;6. doi:10.17513/spno.30302. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=30302> [Chaulin AM, Svechkov NA, Volkova SL, Grigoreva YV. Diagnostic value of cardiac troponins in elderly patients without myocardial infarction. *Mod Probl Sci Educat*. 2020;6. doi:10.17513/spno.30302. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=30302>. In Russian].

17. Westermann D, Neumann JT, Sorensen NA, Blankenberg S. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(8):472–483. doi:10.1038/nrcardio.2017.48

18. Sigurdardottir FD, Lyngbakken MN, Holmen OL, Dalen H, Hveem K, Røsjø H, Omland T. Relative prognostic value of cardiac troponin I and C-reactive protein in the general population (from the Nord-Trøndelag Health [HUNT] Study). *Am J Cardiol*. 2018;121(8):949–955. doi:10.1016/j.amjcard.2018.01.004

19. Clerico A, Padoan A, Zaninotto M, Passino K, Plebani M. Clinical relevance of biological variation of cardiac troponins. *Clin Chem Lab Med*. 2020. doi:10.1515/ccm-2020-1433

20. Samaha E, Brown J, Brown F, Martinez SC, Scott M, Jaffe AS et al. High-sensitivity cardiac troponin T increases after stress echocardiography. *Clin Biochem*. 2019;63:18–23. doi:10.1016/j.clinbiochem.2018.11.013

21. Chaulin AM, Abashina OE, Duplyakov DV. Pathophysiological mechanisms of cardiotoxicity in chemotherapeutic agents. *Russ Op Med J*. 2020;9: e0305. doi:10.15275/rusomj.2020.0305

22. Дорофейков В. В., Смирнов М. С., Зырянова И. В., Кашкаров Ю. Ф. Высокочувствительный тропонин — новая эра в диагностике повреждений сердца у спортсменов. *Мир спорта*. 2019;2(75):20–23. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38553175> [Dorofeykov VV, Smirnov MS, Zyryanova IV, Kashkarov YF. High-sensitivity troponin: a new era in the diagnosis of heart damage in athletes (own experience and literature review). *Mir Sporta = World of Sport*. 2019;2(75):20–23. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38553175> In Russian].

23. Caligiuri SP, Austria JA, Pierce GN. Alarming prevalence of emergency hypertension levels in the General Public identified by a hypertension awareness campaign. *Am J Hypertens*. 2017;30(3):236–239. doi:10.1093/ajh/hpw136

24. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A; International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371(9623):1513–1518. doi:10.1016/S0140-6736(08)60655-8.

25. World Health Organization. A Global Brief on Hypertension: Silent Killer, Global Public Health Crisis. WHO/DCO/WHO/2013.2 ed. World Health Organization: Geneva, Switzerland. 2013. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79059/WHO_DCO_WHD_2013.2_rus.pdf?sequence=5&isAllowed=y

26. Lindner G, Pfortmueller CA, Braun CT, Exadaktylos AK. Non-acute myocardial infarction-related causes of elevated high-sensitive troponin T in the emergency room: a cross-sectional analysis. *Intern Emerg Med*. 2014;9(3):335–339. doi:10.1007/s11739-013-1030-y

27. Long B, Long DA, Tannenbaum L, Koefman A. An emergency medicine approach to troponin elevation due to causes other than occlusion myocardial infarction. *Am J Emerg Med*. 2020;38(5):998–1006. doi:10.1016/j.ajem.2019.12.007

28. Masri W, Le Guillou E, Hamdi E, Ghazal K, Lebigot E, Cosson C et al. Troponin elevation in other conditions than acute coronary syndromes. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2017;75(4):411–419. doi:10.1684/abc.2017.1262

29. Harvell B, Henrie N, Ernst AA, Weiss SJ, Oglesbee S, Sarangarm D et al. The meaning of elevated troponin I levels: not always acute coronary syndromes. *Am J Emerg Med*. 2016;34(2):145–148. doi:10.1016/j.ajem.2015.09.037

30. Afonso L, Bandaru H, Rathod A, Badheka A, Ali Kizilbash M, Zmily H et al. Prevalence, determinants, and clinical significance of cardiac troponin-I elevation in individuals admitted for a hypertensive emergency. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(8):551–556. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00476.x

31. Papadopoulos DP, Sanidas EA, Viniou NA, Gennimata V, Chantziara V, Barbetseas I et al. Cardiovascular hypertensive emergencies. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(2):5. doi:10.1007/s11906-014-0515-z

32. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):e127–e248. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.006

33. Acosta G, Amro A, Aguilar R, Abusnina W, Bhardwaj N, Koromia GA et al. Clinical determinants of myocardial injury, detectable and serial troponin levels among patients with hypertensive crisis. *Cureus*. 2020;12(1):e6787. doi:10.7759/cureus.6787

34. Pattanshetty DJ, Bhat PK, Aneja A, Pillai DP. Elevated troponin predicts long-term adverse cardiovascular outcomes in hypertensive crisis: a retrospective study. *J Hypertens*. 2012;30(12):2410–2415. doi:10.1097/HJH.0b013e3283599b4f

35. Talha Ayub M, Torres C, Del Cid J, Khan M, Rasool W, Aijaz T et al. The prognostic significance of highly sensitive cardiac troponin i elevation in patients presenting with hypertensive crisis. *Circulation*. 2019;140:A16333. URL: https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circ.140.suppl_1.16333

36. Omondi A, Villablanca Spinetto P, Kargoli F, Aleksandrovich T, Vlismas P, Uwamungu JC et al. Prevalence and prognostic significance of cardiac troponin-T elevation in patients admitted with hypertensive crises. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1803. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109717351926>

37. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *J Am Med Assoc*. 2010;304(22):2503–2512. doi:10.1001/jama.2010.1768

38. McEvoy JW, Chen Y, Nambi V, Ballantyne CM, Sharrett AR, Appel LJ et al. High-sensitivity cardiac troponin T and risk of

- hypertension. *Circulation*. 2015;132(9):825–833. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014364
39. Uçar H, Gür M, Kivrak A, Koyunsever NY, Seker T, Akilli RE et al. High-sensitivity cardiac troponin T levels in newly diagnosed hypertensive patients with different left ventricle geometry. *Blood Press*. 2014;23(4):240–247. doi:10.3109/08037051.2013.840429
40. Cheng W, Li B, Kajstura J, Li P, Wolin MS, Sonnenblick EH et al. Stretch-induced programmed myocyte cell death. *J Clin Invest*. 1995;96(5):2247–2259. doi:10.1172/JCI118280
41. Singh K, Communal C, Sawyer DB, Colucci WS. Adrenergic regulation of myocardial apoptosis. *Cardiovasc Res*. 2000;45(3):713–719. doi:10.1016/s0008-6363(99)00370-3
42. Singh K, Xiao L, Remondino A, Sawyer DB, Colucci WS. Adrenergic regulation of cardiac myocyte apoptosis. *J Cell Physiol*. 2001;189(3):257–265. doi:10.1002/jcp.10024
43. Dalal S, Connelly B, Singh M, Singh K. NF2 signaling pathway plays a pro-apoptotic role in β -adrenergic receptor stimulated cardiac myocyte apoptosis. *PLoS One*. 2018;13(4):e0196626. doi:10.1371/journal.pone.0196626
44. Weil B, Suzuki G, Young RF, Iyer V, Canty JM. Troponin release and reversible left ventricular dysfunction after transient pressure overload. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(25):2906–2916. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.029
45. Chaulin AM. Elevation Mechanisms and Diagnostic Consideration of Cardiac Troponins under Conditions Not Associated with Myocardial Infarction. Part 1. *Life (Basel)*. 2021 Sep 2;11(9):914. doi:10.3390/life11090914.
46. Ruwhof C, van der Laarse A. Mechanical stress-induced cardiac hypertrophy: mechanisms and signal transduction pathways. *Cardiovasc Res*. 2000;47(1):23–37. doi:10.1016/s0008-6363(00)00076-6
47. van der Wees CG, Bax WH, van der Valk EJ, van der Laarse A. Integrin stimulation induces calcium signalling in rat cardiomyocytes by a NO-dependent mechanism. *Pflugers Arch*. 2006;451(4):588–595. doi:10.1007/s00424-005-1402-x
48. Kandasamy AD, Chow AK, Ali MA, Schulz R. Matrix metalloproteinase-2 and myocardial oxidative stress injury: beyond the matrix. *Cardiovasc Res*. 2010;85(3):413–423. doi:10.1093/cvr/cvp268
49. Chaulin AM. Phosphorylation and Fragmentation of the Cardiac Troponin T: Mechanisms, Role in Pathophysiology and Laboratory Diagnosis. *International Journal of Biomedicine*. 2021;11(3):250–259. doi:10.21103/Article11(3)_RA2
50. Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, Lee TC, Canty JM. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation*. 2001;103(16):2035–2037. doi:10.1161/01.cir.103.16.2035
51. Maekawa A, Lee JK, Nagaya T, Kamiya K, Yasui K, Horiba M et al. Overexpression of calpastatin by gene transfer prevents troponin I degradation and ameliorates contractile dysfunction in rat hearts subjected to ischemia/reperfusion. *J Mol Cell Cardiol*. 2003;35(10):1277–1284. doi:10.1016/s0022-2828(03)00238-4
52. Katrukha IA, Kogan AE, Vylegzhanina AV, Serebryakova MV, Koshkina EV, Bereznikova AV et al. Thrombin-mediated degradation of human cardiac troponin T. *Clin Chem*. 2017;63(6):1094–1100. doi:10.1373/clinchem.2016.266635
53. van den Born BJ, Löwenberg EC, van der Hoeven NV, de Laat B, Meijers JC, Levi M et al. Endothelial dysfunction, platelet activation, thrombogenesis and fibrinolysis in patients with hypertensive crisis. *J Hypertens*. 2011;29(5):922–927. doi:10.1097/HJH.0b013e328345023d
54. Derhaschnig U, Testori C, Riedmueller E, Aschauer S, Wolzt M, Jilma B. Hypertensive emergencies are associated with elevated markers of inflammation, coagulation, platelet activation and fibrinolysis. *J Hum Hypertens*. 2013;27(6):368–73. doi:10.1038/jhh.2012.53
55. Bleier J, Vorderwinkler KP, Falkensammer J, Mair P, Dapunt O, Puschendorf B et al. Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: a causal connection to their different early release after myocardial damage. *Clin Chem*. 1998;44(9):1912–1918.
56. Lazzarino AI, Hamer M, Gaze D, Collinson P, Steptoe A. The association between cortisol response to mental stress and high sensitivity cardiac troponin T plasma concentration in healthy adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18):1694–1701. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.070
57. Richardson AJ, Leckie T, Watkins ER, Fitzpatrick D, Galloway R, Grimaldi R et al. Post marathon cardiac troponin T is associated with relative exercise intensity. *J Sci Med Sport*. 2018;21(9):880–884. doi:10.1016/j.jsams.2018.02.005
58. Hessel MH, Atsma DE, van der Valk EJ, Bax WH, Schalij MJ, van der Laarse A. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch*. 2008;455(6):979–986. doi:10.1007/s00424-007-0354-8
59. Di Lullo L, Barbera V, Santoboni A, Bellasi A, Cozzolino M, De Pascalis A et al. Malattia renale cronica e sindrome coronarica acuta: il ruolo della troponina (Troponins and chronic kidney disease). *G Ital Nefrol*. 2015;32(4):gin/32.4.1.
60. Dubin RF, Li Y, He J, Jaar BG, Kallem R, Lash JP et al; CRIC Study Investigators. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC). *BMC Nephrol*. 2013;14:229. doi:10.1186/1471-2369-14-229
61. Ziebig R, Lun A, Hoche B, Priem F, Altermann C, Asmus G et al. Renal elimination of troponin T and troponin I. *Clin Chem*. 2003;49(7):1191–1193. doi:10.1373/49.7.1191
62. Maruta T, Li T, Morrissey J, Blood J, Macy E, Bach R et al. 252: Urinary cardiac troponin I is detectable in patients with myocardial injury using a high-sensitive immunoassay. *Crit Care Med*. 2012;40:1–328. doi:10.1097/01.ccm.0000424470.26633.42
63. Pervan P, Svagusa T, Prkacin I, Savuk A, Bakos M, Perkov S. Urine high sensitive Troponin I measuring in patients with hypertension. *Signa Vitae*. 2017;13:62–64. doi:10.22514/SV133.062017.13
64. Muslimovic A, Fridén V, Tenstad O, Starnberg K, Nyström S, Wesén E et al. The Liver and Kidneys mediate clearance of cardiac troponin in the rat. *Sci Rep*. 2020;10(1):6791. doi:10.1038/s41598-020-63744-8
65. Костюкевич О.И. Артериальная гипертензия и болезни печени: в поисках компромисса. *Русский медицинский журнал*. 2011;19(5):338–342. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20168607> [Kostyukevich OI. Arterial hypertension and liver diseases: in search of a compromise. *Russ Med J*. 2011;19(5):338–342. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20168607>. In Russian].
66. Shah AS, Chin CW, Vassiliou V, Cowell SJ, Doris M, Kwok TC et al. Left ventricular hypertrophy with strain and aortic stenosis. *Circulation*. 2014;130(18):1607–1616. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011085
67. Shah AS, Griffiths M, Lee KK, McAllister DA, Hunter AL, Ferry AV et al. High sensitivity cardiac troponin and the underdiagnosis of myocardial infarction in women: prospective cohort study. *BMJ*. 2015;350:g7873. doi:10.1136/bmj.g7873
68. Gore MO, Seliger SL, Defilippi CR, Nambi V, Christenson RH, Hashim IA et al. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(14):1441–1448. doi:10.1016/j.jacc.2013.12.032
69. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ifcc.org/media/478231/high-sensitivity-cardiac-troponin-i-and-t-assay-analytical-characteristics-designated-by-manufacturer-v122019.pdf>

70. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB et al; National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2007;115(13): e356–e375. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.182882

71. Чаулин А. М., Дуплякова П. Д., Бикбаева Г. Р., Тухбатова А. А., Григорьева Е. В., Дупляков Д. В. Концентрация высокочувствительного тропонина I в ротовой жидкости у пациентов с острым инфарктом миокарда: пилотное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3814. doi:10.15829/1560-4071-2020-3814 [Chaulin AM, Duplyakova PD, Bikbaeva GR, Tukhbatova AA, Grigorieva EV, Duplyakov DV. Concentration of high-sensitivity cardiac troponin I in the oral fluid in patients with acute myocardial infarction: a pilot study. *Russ J Cardiol*. 2020;25(12):3814. doi:10.15829/1560-4071-2020-3814. In Russian].

72. Чаулин А. М., Карслян Л. С., Григорьева Е. В., Нурбалтаева Д. А., Дупляков Д. В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. *Кардиология*. 2019;59(11):66–75. doi:10.18087/cardio.2019.11.n414 [Chaulin AM, Karslyan LS, Bazyuk EV, Nurbaltaeva DA, Duplyakov DV. Clinical and diagnostic value of cardiac markers in human biological fluids. *Kardiologiya*. 2019;59(11):66–75. doi:10.18087/cardio.2019.11.n414. In Russian].

73. Бунин В. А., Козлов К. Л., Линькова Н. С., Пальцева Е. М. Повышение концентрации тропонина-1 в слюне пациентов с ишемической болезнью сердца коррелирует со стадией развития заболевания. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;6(S4):13–14 [Bunin VA, Kozlov KL, Linkova NS, Paltseva EM. An increase in troponin-I concentration in the saliva of patients with coronary heart disease correlates with the stage of disease development. *Kompleksnyye Problemy Serdecno-Sosudistykh Zabolevanij = Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;6(S4):13–14. In Russian].

74. Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25:4140. doi:10.15829/1560-4071-2020-4140 [Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased natriuretic peptides not associated with heart failure. *Russ J Cardiol*. 2020;25:4140. doi:10.15829/1560-4071-2020-4140. In Russian].

75. Joharimoghadam A, Tajdini M, Bozorgi A. Salivary B-type natriuretic peptide: a new method for heart failure diagnosis and follow-up. *Kardiol Pol*. 2017;75(1):71–7. doi:10.5603/KP.a2016.0097

76. Chen JY, Lee SY, Li YH, Lin CY, Shieh MD, Ciou DS. Urine high-sensitivity troponin I predict incident cardiovascular events in patients with diabetes mellitus. *J Clin Med*. 2020;9(12):3917. doi:10.3390/jcm9123917

77. Chaulin A. Cardiac Troponins: Contemporary Biological Data and New Methods of Determination. *Vasc Health Risk Manag*. 2021;17:299–316. doi: 10.2147/VHRM.S300002.

78. Potkonjak AM, Sabolović Rudman S, Nikolac Gabaj N, Kuna K, Košec V, Stanec Z et al. Urinary troponin concentration as a marker of cardiac damage in pregnancies complicated with preeclampsia. *Med Hypotheses*. 2020;144:110252. doi:10.1016/j.mehy.2020.110252

Информация об авторах

Чаулин Алексей Михайлович — аспирант, ассистент кафедры гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет, врач, Самарский областной клинический кардиологический диспансер, лаборант-исследователь,

НИИ кардиологии СамГМУ, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com, ORCID:0000-0002-2712-0227;

Дупляков Дмитрий Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Самарский государственный медицинский университет, заместитель главного врача по медицинской части, Самарский областной клинический кардиологический диспансер, директор, НИИ кардиологии СамГМУ, e-mail: duplyakov@yahoo.com, ORCID:0000-0002-6453-2976.

Author information

Aleksey M. Chaulin, Post-graduate Student, Assistant Department of Histology and Embryology, Samara State Medical University; Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Assistant-researcher, Research Institute of Cardiology of SamSMU, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com. ORCID:0000-0002-2712-0227

Dmitriy V. Duplyakov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Samara State Medical University, deputy chief medical officer, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Director, Research Institute of Cardiology of SamSMU, e-mail: duplyakov@yahoo.com, ORCID:0000-0002-6453-2976