

## Возможные патофизиологические механизмы повышения уровней сердечных тропонинов в сыворотке крови и моче при артериальной гипертензии

А.М. Чаулин

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия;  
Самарский областной клинический кардиологический  
диспансер, г. Самара, Россия

### Реферат

Цель данного обзора заключается в подробном обсуждении основных механизмов повреждения клеток миокарда и повышения концентраций кардиоспецифических изоформ тропонинов (сTnI и сTnT) в сыворотке крови и моче при артериальной гипертензии. Для достижения поставленной цели проведён поиск и анализ зарубежной и отечественной литературы с использованием баз данных MedLine, EMBASE, Scopus и eLibrary. Согласно результатам недавних экспериментальных и клинических исследований с использованием высоко- и ультрачувствительных методов определения сTnI и сTnT, кардиомиоциты чрезвычайно чувствительны ко многим повреждающим факторам при целом ряде физиологических и патологических состояний. Концентрации сTnI и сTnT в сыворотке крови могут повышаться на самых ранних этапах патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, например при предгипертензии, латентных формах ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, и имеют большое значение для прогнозирования последующих осложнений в виде острых и опасных для жизни сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности и др.). Более того, молекулы тропонинов могут определяться не только в сыворотке крови, но и в неинвазивно получаемых биологических жидкостях, включая мочу и ротовую жидкость, что в перспективе можно использовать в качестве новых методов неинвазивной диагностики многих видов сердечно-сосудистой патологии. Хотя повышенные уровни сTnI и сTnT в сыворотке крови и моче при артериальной гипертензии имеют довольно высокую диагностическую и прогностическую ценность, неясными остаются патофизиологические механизмы повышения концентраций сердечных тропонинов в биологических жидкостях человека при данном патологическом состоянии.

**Ключевые слова:** обзор, тропонин Т, тропонин I, высокочувствительные иммуноанализы, патофизиологические механизмы, предгипертензия, артериальная гипертензия.

**Для цитирования:** Чаулин А.М. Возможные патофизиологические механизмы повышения уровней сердечных тропонинов в сыворотке крови и моче при артериальной гипертензии. *Казанский мед. ж.* 2022;103(2):250–258. DOI: 10.17816/KMJ2022-250.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ2022-250

### Possible pathophysiological mechanisms of cardiac troponin level elevations in blood serum and urine in arterial hypertension

A.M. Chaulin

Samara State Medical University, Samara, Russia;  
Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russia

### Abstract

The review aimed to discuss and detail the main mechanisms of myocardial cell injury and increased concentrations of cardiac specific troponin isoforms (сTnI and сTnT) in blood serum and urine in hypertension. The search and

Для переписки: alekseymichailovich22976@gmail.com  
Поступила 06.07.2021; принята в печать 16.11.2021;  
опубликована: 12.04.2022.  
© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

For correspondence: alekseymichailovich22976@gmail.com  
Submitted 06.07.2021; accepted 16.11.2021;  
published: 12.04.2022.  
© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

analysis of foreign and domestic literature were carried out using the MedLine, EMBASE, Scopus and eLibrary databases to achieve this goal. According to recent experimental and clinical researches using high and ultrasensitive methods for determining cTnI and cTnT, cardiomyocytes are extremely sensitive to many damaging factors in a number of physiological and pathological conditions. The serum concentrations of cTnI and cTnT can increase at the earliest stages of cardiovascular diseases (for example, in prehypertension, latent forms of coronary heart disease, arterial hypertension) and are important for predicting subsequent complications in the form of acute and life-threatening cardiovascular diseases (myocardial infarction, stroke, heart failure, and others). Moreover, troponin molecules can be detected not only in blood serum but also in non-invasively obtained biological fluids, including urine and oral fluid, which in the future can be used as new methods for the non-invasive diagnosis of many cardiovascular diseases. Although elevated levels of cTnI and cTnT in blood serum and urine in hypertension have a fairly high diagnostic and prognostic value, the pathophysiological mechanisms of cardiac troponins level elevations in human biological fluids in this pathological condition remain unclear.

**Keywords:** review, troponin T, troponin I, highly sensitive immunoassays, pathophysiological mechanisms, prehypertension, arterial hypertension.

**For citation:** Chaulin AM. Possible pathophysiological mechanisms of cardiac troponin level elevations in blood serum and urine in arterial hypertension. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(2):250–258. DOI: 10.17816/KMJ2022-250.

## Введение

Сердечные тропонины (cTnI, cTnT, cTnC) — важнейшие регуляторные белки, которые локализируются в составе тропонинового комплекса и играют одну из ключевых ролей в сокращении и расслаблении мышечной оболочки сердца. cTnI — ингибирующая субъединица, блокирует гидролиз аденозинтрифосфата и взаимодействие актина с миозином при отсутствии ионов кальция в фазу диастолы сердца. cTnT — тропомиозин-связывающая субъединица, прикрепляет субъединицы тропонинов к актиновым филаментам. cTnC — кальций-связывающая субъединица, связывает ионы кальция, поступающие в цитоплазму в фазу систолы сердца [1–3].

О важности сердечных тропонинов в регуляции работы миокарда свидетельствует тот факт, что мутации, вызывающие изменение аминокислотной последовательности в белках cTnI, cTnT, cTnC, сопровождаются значимыми и опасными для жизни нарушениями контрактальной функции мышечной оболочки сердца, наследственными кардиомиопатиями [4–6].

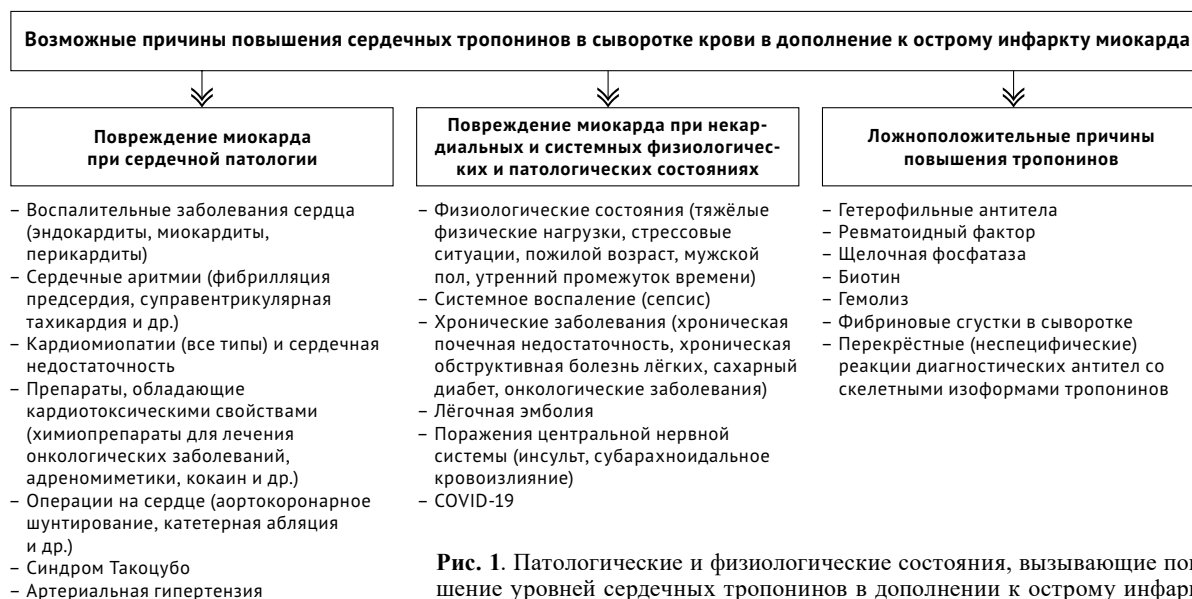
Аминокислотный состав cTnC схож с аминокислотным составом тропонина C в скелетных мышечных волокнах, поэтому данный белок не применяют в качестве биомаркера инфаркта миокарда, а аминокислотный состав cTnI и cTnT уникален, что придаёт им необходимую специфичность, которая очень важна для использования в целях диагностики инфаркта миокарда [2, 7].

Помимо специфического строения, важную роль в лабораторной диагностике играют особенности методов определения, которые непрерывно совершенствуются и меняют наши представления о биологии и диагностическом значении многих биомаркёров, включая cTnI

и cTnT [8, 9]. К примеру, разработанные первоначально Cummins и Katus методы определения cTnI и cTnT [10–12] отличались низкой чувствительностью и специфичностью, что проявлялось относительно поздним выявлением диагностически-значимых концентраций у пациентов с инфарктом миокарда и значительным количеством неспецифических (перекрёстных) реакций анти-cTnI и анти-cTnT антител с тропонинами, высвобождаемыми из повреждённых скелетных мышечных волокон при рабдомиолизе и/или физических нагрузках [13–15]. На фоне существования низкоспецифичных методов исследования сформировались вероятно ошибочные гипотезы об экспрессии cTnI и cTnT в поперечнополосатых скелетных мышцах человека, описанные ещё в 1990-х годах F. Apple [16] и B. Messner с соавт. [17]. Тогда как современные методы исследования не подтвердили факта существования экспрессии кардиоспецифических тропонинов вне миокарда [18, 19].

Изменились наши представления о биохимии cTnI и cTnT: при использовании высокочувствительных методов анализа было показано, что уровни cTnI и cTnT зависят от ряда биологических факторов, включая гендерные, возрастные и циркадные особенности [19–23].

Гендерные особенности содержания cTnI и cTnT заключаются в том, что сывороточные уровни последних достоверно выше у мужчин, чем у женщин, что характерно практически для всех используемых в настоящее время высокочувствительных иммуноанализов. По аналогии с другим кардиоспецифическим ферментом (креатинкиназой) и продуктом белкового метаболизма (креатинином) гендерные различия в концентрациях тропонинов обусловлены более высокой массой поперечнополосатых



**Рис. 1.** Патологические и физиологические состояния, вызывающие повышение уровней сердечных тропонинов в дополнении к острому инфаркту миокарда, по [2] с изменениями и дополнениями

мышц, включая сердечную, у представителей мужского пола [2, 21].

Возрастные особенности уровней cTnI и cTnT заключаются в более высоких уровнях тропонинов у пожилых пациентов по сравнению с молодыми, что, по всей видимости, связано с наличием хронических латентно протекающих коморбидных видов патологии, вызывающих субклинические поражения кардиомиоцитов [2, 24, 25].

Циркадные особенности заключаются в преобладании утренних уровней тропонинов над вечерними, что обусловлено повышенной активностью ряда систем организма человека (симпатoadреналовой, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, свёртывающей и др.). Повышенная активность данных систем — эволюционно выработанный приспособительный механизм, необходимый здоровому человеку для периода бодрствования [26], однако данные системы также оказывают негативное влияние на клетки миокарда [27].

В ряде исследований при помощи высокочувствительных иммуноанализов было показано, что cTnI и cTnT могут определяться не только в сыворотке крови, но и в моче и ротовой жидкости [28–32], причём уровни cTnI и cTnT достоверно различаются в опытной и контрольной группах пациентов, что в перспективе позволит использовать данные неинвазивно получаемые биологические жидкости в практической медицине. Также была предложена идея создания тест-полосок для определения cTnI и cTnT в неинвазивно получаемых биологических жидкостях, в частности в моче [30].

Высокочувствительные методы определения cTnI и cTnT также продемонстрировали, что кардиомиоциты крайне чувствительны к любому роду повреждений, и концентрация cTnI и cTnT может повышаться при многих патологических и ряде физиологических состояний (рис. 1). Более того, даже у здоровых пациентов молекулы cTnI и cTnT высвобождаются из кардиомиоцитов, но их концентрация, как правило, не превышает 99-й перцентиль [8, 9]. Механизмы, лежащие в основе высвобождения молекул cTnI и cTnT из кардиомиоцитов и, соответственно, повышения их количества в сыворотке крови у здоровых людей окончательно не установлены.

На сегодняшний день существует немало количество обзорных статей, которые подробно освещают механизмы повышения содержания cTnI и cTnT при многих сердечных (миокардиты, кардиомиопатии, сердечная недостаточность, аритмии) [33–36] и внесердечных (сепсис, физические нагрузки, почечная недостаточность, онкологические заболевания и применение химиотерапевтических препаратов) [37–40] видах патологии, однако в них не уделяют внимания такому важному патологическому состоянию, как артериальная гипертензия (АГ). По данным клинических исследований, повышенные уровни cTnI и cTnT при АГ в сыворотке крови [41–43] и моче [28] имеют высокую диагностическую и прогностическую ценность, позволяя выявлять пациентов с более высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и осложнений. Однако неясными и необсужденными остаются механизмы повышения тропонинов при АГ.

Цель настоящей статьи — обсудить патофизиологические механизмы повышения количества сTnI и сTnT в сыворотке крови и моче.

### **Механизмы повышения содержания сTnI и сTnT при артериальной гипертензии**

*Потенциальное влияние АГ на процессы протеолитического расщепления тропониновых белков и повышение мембранной проницаемости.* Хотя молекулы сердечных тропонинов с учётом их молекулярной массы (сTnI — 25 кДа, сTnT — 37 кДа) и являются низкомолекулярными белками, целостные молекулы тропонинов не могут проходить через интактную мембрану кардиомиоцитов. Однако, как и любые белковые молекулы, сTnT и сTnI чрезвычайно чувствительны к действию протеаз, которые могут активироваться при определённых патологических условиях.

Согласно результатам экспериментальных исследований, растяжение сердечной мышечной ткани, оксидативный стресс и ишемия кардиомиоцитов приводят к активации матриксной металлопротеиназы-2, которая, в свою очередь, расщепляет молекулу сTnI на небольшие пептидные фрагменты, которые смогут пройти через мембрану кардиомиоцита во внеклеточное пространство и далее кровь [44–47]. Другой внутриклеточный фермент, способный вызывать деградацию молекулы сTnI, — кальпаин-1, активность которого возрастает при повышении нагрузки на миокард в экспериментальных условиях [47]. Блокирование кальпаина-1 специфическим ингибитором уменьшало деградацию молекулы тропонина [48]. Поскольку в условиях АГ нагрузка на миокард значительно возрастает, данный механизм фрагментации тропонинов на более мелкие фрагменты тропонинов и высвобождение последних из кардиомиоцитов можно считать весьма обоснованным.

В дополнение к протеолитическому расщеплению тропонинов активированные протеазы, вероятно, могут вызывать протеолиз и расщепление белковых компонентов мембраны кардиомиоцита, облегчая высвобождение цитоплазматических белков. В кардиомиоцитах приблизительно 5% общей массы тропониновых белков расположено вне тропонинового комплекса непосредственно в цитоплазме (цитоплазматическая или неструктурная фракция).

Считают, что тропониновые белки, составляющие данную фракцию, высвобождаются самыми первыми во время патологических и физиологических состояний. При этом, учитывая относительно небольшой объём данной

фракции, уровни тропонинов при обратимых повреждениях миокарда, например при тяжёлых физических нагрузках или стрессовых ситуациях, не превышают 99-й перцентиль в более чем 3–5 раз [49, 50]. Степень повышения сывороточного содержания сердечных тропонинов при АГ также невелика.

По данным L. Afonso, примерно у трети пациентов с АГ уровень сTnI составил  $4,06 \pm 14,6$  нг/мл, что в несколько раз выше нормы для используемой тропониновой тест-системы ( $<2$  нг/мл) [41]. Несколько схожие данные относительно распространённости и степени повышения количества сердечных тропонинов при АГ получены и в других клинических исследованиях [42, 43].

Учитывая небольшую степень повышения концентрации сердечных тропонинов при АГ по данным клинических исследований [41–43], можно предположить, что ключевой вклад в повышение сывороточных уровней сердечных тропонинов вносит цитоплазматическая фракция тропонинов, молекулы которой расщепляются на небольшие фрагменты и выходят в кровяное русло. Тогда как при инфаркте миокарда уровни сердечных тропонинов повышаются в несколько десятков и сотен раз относительно нормы, что свидетельствует о выраженных и необратимых повреждениях кардиомиоцитов, а распространённость повышенных результатов, как правило, составляет 100% [21, 51].

Наряду с внутриклеточным протеолитическим расщеплением молекул тропонинов важную роль играет мембранная проницаемость кардиомиоцитов, которая также может меняться при ряде физиологических и патологических условий. Мембранную проницаемость клеток при АГ широко изучали отечественные исследователи (Постнов Ю.В., Орлов С.Н. и др.), которые предложили мембранную теорию первичной АГ [52]. Согласно данной теории, первопричина АГ — генетически детерминированные структурно-функциональные аномалии ионных каналов, осуществляющих транспортировку моновалентных катионов. Результатом нарушения ионотранспорта становится аккумуляция избыточного уровня кальция внутри клеток, что приводит к уменьшению синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях клеток. Последнее обстоятельство вызывает нарушение работы ряда других ферментов и ионных каналов, в частности натрий-калиевой АТФ-азы, что будет вызывать уменьшение трансмембранного потенциала клетки и усиление транспорта ионов кальция внутрь клетки по потенциал-зависимым каналам. Тем самым,

замыкается порочный патогенетический круг, лежащий в основе последующего прогрессирования АГ [52–54].

Кроме того, по данным М. Hessel и соавт., перегрузка миокарда объемом приводит к растяжению сердечной мышцы и активации трансмембранных гликопротеиновых рецепторов, называемых интегринами. Данные белки функционируют как механотрансдукторы, увеличивая мембранную проницаемость и активируя ферменты матриксную металлопротеиназу-2 и кальпаин-1, которые дополнительно усиливают протеолитическую деградацию тропонинов [55]. Таким образом, расщепление тропонинов на небольшие фрагменты и повышение проницаемости клеточной мембраны кардиомиоцитов создают необходимые условия для высвобождения цитоплазматического пула молекул тропонинов и повышения концентрации последних при АГ.

*Апоптоз кардиомиоцитов* инициируется по ряду механизмов, которые могут быть связаны с развитием и прогрессированием АГ. Согласно результатам исследования W. Cheng и соавт., растяжение стенок сердечной мышцы усиливает окислительный стресс и повышает экспрессию белка Fas, служащего одним из ключевых индукторов запрограммированной гибели клеток [56]. Другой механизм, вызывающий усиление апоптоза кардиомиоцитов, — действие адренергической системы, повышение активности которой весьма характерно для АГ. В экспериментальных работах было показано, что воздействие агонистов  $\beta$ -адренергических рецепторов (норэпинефрина и изопроterenоло) на кардиомиоциты запускает внутриклеточные апоптотические сигналы по цАМФ-зависимому<sup>1</sup> и NF2-зависимому механизмам [57–59].

Запрограммированная гибель кардиомиоцитов может приводить к весьма значимому повышению уровня сердечных тропонинов, что было продемонстрировано в недавнем экспериментальном исследовании B. Weil и соавт. [60]. В данном эксперименте исследователи инициировали апоптоз в миокарде свиней путём кратковременной перегрузки левого желудочка давлением. При этом уровни тропонинов уже через 30 мин превысили верхнюю границу нормы, а через 1 и 24 ч концентрации тропонина Т достигли относительно высоких значений ( $856 \pm 956$  и  $1,462 \pm 1,691$  нг/л соответственно). При этом гистологические признаки некроза кардиомиоцитов исследователями не были выявлены [60], а это свидетельствует о том, что

за повышение сывороточных уровней тропонинов отвечал именно механизм апоптоза клеток миокарда.

Ещё один механизм апоптоза кардиомиоцитов при АГ связан с мембранной теорией гипертонической болезни Ю.В. Постнова и С.Н. Орлова [61, 62]. Так, генетически детерминированные нарушения транспорта ионов через плазматическую мембрану кардиомиоцитов могут приводить к увеличению внутриклеточного уровня кальция, что сопровождается снижением образования АТФ, активацией апоптоза и, как следствие, высвобождением молекул сердечных тропонинов из кардиомиоцитов.

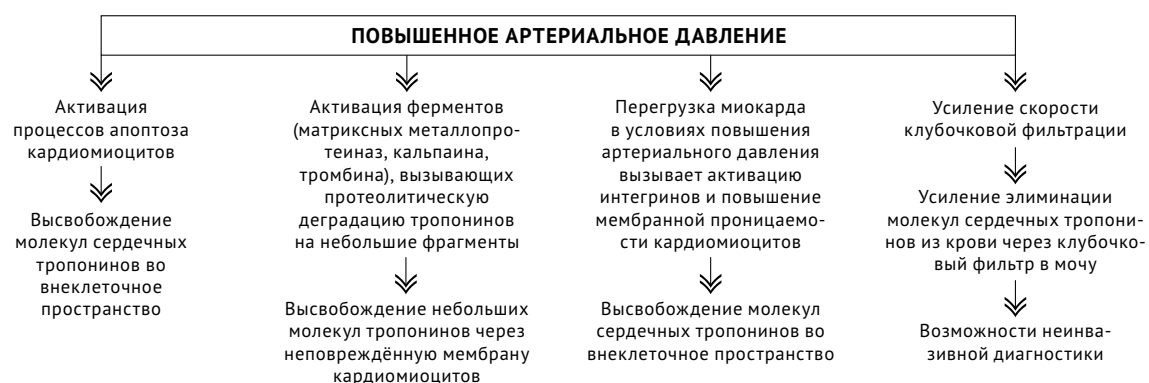
### **Особенности элиминации сердечных тропонинов через клубочковый фильтр: влияющие факторы и возможности неинвазивной диагностики**

Помимо механизмов высвобождения тропонинов из миокарда, важную роль играют механизмы элиминации тропонинов из кровотока, которые также должны принимать во внимание исследователи и практикующие врачи. Так, у пациентов, не имеющих признаков сердечно-сосудистых заболеваний, но с признаками хронической почечной недостаточности, нередко отмечают повышенное содержание тропонинов [63, 64]. При этом у пациентов с более низкой скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) уровень тропонинов выше, чем у пациентов с более высокой СКФ, что свидетельствует о прямой зависимости степени повышения содержания тропонинов от функционального состояния почек [64].

Однако прямые доказательства элиминации тропонинов через клубочковый фильтр, а именно исследования, подтверждающие наличие тропонинов в моче, долгое время отсутствовали. В некоторых исследованиях уровни тропонинов в моче выявляли лишь в единичных случаях, в связи с чем данный механизм элиминации тропонинов полагали сомнительным [65]. Молекулы тропонинов считались относительно крупными молекулами и, по мнению авторов, не могли проходить через клубочковый фильтр [66].

Однако в нескольких недавних исследованиях было доказано наличие молекул тропонинов в моче у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Так, в исследовании P. Rergan и соавт. тропонин I был обнаружен в утренней моче у пациентов опытной (пациенты с АГ) и контрольной (нормотензивной) групп. Отдельного внимания заслуживает тот факт, что у пациентов с АГ средние концен-

<sup>1</sup> цАМФ — циклический аденозинмонофосфат.



**Рис. 2.** Механизмы повышения содержания сердечных тропонинов при артериальной гипертензии

трации тропонина I были выше, чем у людей с нормальным артериальным давлением [28]. Поскольку АГ усиливает СКФ, вероятно, что именно этот механизм определяет полученные результаты. Содержание тропонинов в моче относительно невелико, что служит объяснением того, почему умеренно чувствительные методы определения не выявляли данные концентрации. Тогда как в исследовании Р. Pervan и соавт. был использован высокочувствительный иммуноанализ для определения тропонина I в моче [28]. В другом исследовании J. Chen и соавт. при помощи высокочувствительного метода определения обнаружили тропонин I в моче у пациентов с сахарным диабетом, причём уровни тропонина I имели прогностическое значение [29].

Возможным объяснением того, как молекулы тропонинов проникают через клубочковый фильтр, являются процессы протеолитического расщепления под влиянием ряда внутри- и внеклеточных протеиназ. Вероятнее всего, расщепляясь на небольшие фрагменты, молекулы тропонинов просачиваются в другие неинвазивно получаемые биологические жидкости, в частности в мочу и ротовую жидкость [28–32]. Однако процессы протеолитического расщепления тропонинов внутри клеток и в сыворотке крови крайне мало изучены. Хотя исследователи сообщают о нескольких десятках фрагментов различной молекулярной массы и размеров, неизвестны все ферменты, которые отвечают за расщепление тропонинов и формирование такого значительного количества фрагментов [66–68].

При этом в исследовании И. Катруха и соавт. [66] сообщают, что фермент тромбин катализирует специфическое расщепление тропонина T на два фрагмента. Примечательно, что в условиях АГ происходит активация данного фермента [69], и соответственно усиливаются процессы протеолитического расщепления тро-

понинов на небольшие фрагменты и усиливается СКФ, которая способствует элиминации сформировавшихся небольших фрагментов через клубочковый фильтр в мочу.

Идентификация всех ферментов и факторов, влияющих на протеолитическое расщепление молекул тропонинов, имеет большое значение для понимания данного процесса и улучшения лабораторной диагностики, включая использование мочи в качестве биоматериала для неинвазивной диагностики.

Описанные выше механизмы повышения уровней cTnT и cTnI в биологических жидкостях человека при АГ суммированы на рис. 2.

### Заключение

Таким образом, в основе повышения уровня сердечных тропонинов при АГ лежат следующие механизмы: активация протеолитического расщепления молекул тропонинов внутри кардиомиоцита и повышение проницаемости мембран клеток миокарда, усиление апоптотических процессов, а также влияние АГ на фильтрацию фрагментов молекул тропонинов через клубочковый фильтр в мочу. Это в перспективе можно использовать в качестве неинвазивного способа для выявления повреждения кардиомиоцитов при АГ и оценки прогноза пациентов.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Дупляков Д.В. Некоронарогенные причины повышения тропонинов в клинической практике. *Клиническая практика*. 2019;10(4):81–93. [Chaulin AM, Karslyan LS, Duplyakov DV. Non-coronagenic causes of increased car-

diac troponins in clinical practice. *Klinicheskaya praktika*. 2019;10(4):81–93. (In Russ.) DOI: 10.17816/clinpract16309.

2. Чаулин А.М., Абашина О.Е., Дупляков Д.В. Высокочувствительные сердечные тропонины (hs-Tn): методы определения и основные аналитические характеристики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2590. [Chaulin AM, Abashina OE, Duplyakov DV. High-sensitivity cardiac troponins: detection and central analytical characteristics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2590. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2590.

3. Gomes AV, Potter JD, Szczesna-Cordary D. The role of troponins in muscle contraction. *IUBMB Life*. 2002;54(6):323–333. DOI: 10.1080/15216540216037.

4. Clippinger SR, Cloonan PE, Wang W, Greenberg L, Stump WT, Angsutararux P, Nerbonne JM, Greenberg MJ. Mechanical dysfunction of the sarcomere induced by a pathogenic mutation in troponin T drives cellular adaptation. *J Gen Physiol*. 2021;153(5):e202012787. DOI: 10.1085/jgp.202012787.

5. Na I, Kong MJ, Straight S, Pinto JR, Uversky VN. Troponins, intrinsic disorder, and cardiomyopathy. *Biol Chem*. 2016;397(8):731–751. DOI: 10.1515/hsz-2015-0303.

6. Дупляков Д.В., Чаулин А.М. Мутации сердечных тропонинов, ассоциированные с кардиомиопатиями. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(3):8–17. [Duplyakov DV, Chaulin AM. Mutations of heart troponins, associated with cardiomyopathies. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2019;7(3):8–17. (In Russ.)] DOI: 10.24411/2309-1908-2019-13001.

7. Chaulin AM. Elevation mechanisms and diagnostic consideration of cardiac troponins under conditions not associated with myocardial infarction. Part 1. *Life (Basel)*. 2021;11(9):914. DOI: 10.3390/life11090914.

8. 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. [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. (In Russ.)] DOI: 10.18087/cardo.2019.11.n414.

9. Чаулин А.М., Карелин Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Особенности метаболизма сердечных тропонинов (обзор литературы). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(4):103–115. [Chaulin AM, Karslyan LS, Grigorieva EV, Nurbaltaeva DA, Duplyakov DV. Metabolism of cardiac troponins (literature review). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(4):103–115. (In Russ.)] DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115.

10. Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1987;113(6):1333–1344. DOI: 10.1016/0002-8703(87)90645-4.

11. Katus HA, Looser S, Hallermayer K, Remppis A, Scheffold T, Borgya A, Essig U, Geuss U. Development and *in vitro* characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem*. 1992;38(3):386–393. PMID: 1547556.

12. Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem*. 2001;38(5):423–449. DOI: 10.1177/000456320103800501.

13. Hossein-Nia M, Nisbet J, Merton GK, Holt DW. Spurious rises of cardiac troponin T. *Lancet*. 1995;346(8989):1558. DOI: 10.1016/s0140-6736(95)92087-0.

14. Löfberg M, Tähtelä R, Härkönen M, Somer H. Cardiac troponins in severe rhabdomyolysis. *Clin Chem*. 1996;42(7):1120–1121.

15. Benoist JF, Cosson C, Mimos O, Edouard A. Serum cardiac troponin I, creatine kinase (CK), and CK-MB in early posttraumatic rhabdomyolysis. *Clin Chem*. 1997;43(2):416–417. DOI: 9023157.

16. Ricchiutti V, Apple FS. RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle. *Clin Chem*. 1999;45(12):2129–2135. DOI: 10.1093/clinchem/45.12.2129.

17. 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.

18. Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, Scharnagl H, Dieplinger B, Asslaber M, Radl R, Beer M, Polacin M, Mair J, Szolar D, Berghold A, Quasthoff S, Binder JS, Rainer PP. 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.

19. 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.

20. Mueller-Hennessen M, Giannitsis E. Do we need to consider age and gender for accurate diagnosis of myocardial infarction? *Diagnosis (Berl)*. 2016;3(4):175–181. DOI: 10.1515/dx-2016-0023.

21. Yang S, Huai W, Qiao R, Cui L, Liu G, Wu J, Li A, Zhang J. Age and gender tailored cutoff value of hs-cTnT contributes to rapidly diagnose acute myocardial infarction in chest pain patients. *Clin Lab*. 2016;62(8):1451–1459. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2016.151201.

22. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Высокочувствительные сердечные тропонины: циркадные ритмы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2639. [Chaulin AM, Duplyakov DV. High-sensitivity cardiac troponins: circadian rhythms. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1): 2639. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2639.

23. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S4):4140. [Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased natriuretic peptides, not associated with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S4):4140. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4140.

24. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни лёгких и сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3):2539. [Chaulin AM, Duplyakov DV. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2539. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2539.

25. 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):198. [Chaulin AM, Svechikov NA, Volkova SL, Grigoreva YuV. Diagnostic value of cardiac troponins in elderly patients without myocardial infarction. *Modern problems of science and education*. 2020;(6):198. (In Russ.)] DOI: 10.17513/spno.30302.

26. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Факторы окружающей среды и сердечно-сосудистые заболевания. *Гигиена и санитария*. 2021;100(3):223–228. [Chaulin AM, Duplyakov DV. Environmental factors and cardiovascular diseases. *Hygiene and Sanitation*. 2021;100(3):223–228. (In Russ.)] DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-3-223-228.
27. 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. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4061.
28. Pervan P, Svagusa T, Prkacin I, Savuk A, Bakos M, Perkovic S. Urine high sensitive troponin I measuring in patients with hypertension. *Signa Vitae*. 2017;13:62–64. DOI: 10.22514/SV133.062017.13.
29. 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.
30. Potkonjak AM, Sabolović Rudman S, Nikolac Gabaj N, Kuna K, Košec V, Stanec Z, Zovak M, Tučkar N, Djaković I, Prkačin I, Svaguša T, Bakoš M. 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.
31. 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. [Chaulin AM, Duplyakova PD, Bikbaeva GR, Tuxhatova 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. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3814. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3814.
32. Mirzaii-Dizgah I, Riahi E. Salivary high-sensitivity cardiac troponin T levels in patients with acute myocardial infarction. *Oral Diseases*. 2013;19(2):180–184. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2012.01968.x.
33. Piccioni A, Brigida M, Loria V, Zanza C, Longhitano Y, Zaccaria R, Racco S, Gasbarrini A, Ojetti V, Franceschi F, Candelli M. Role of troponin in COVID-19 pandemic: a review of literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(19):10293–10300. DOI: 10.26355/eurrev\_202010\_23254.
34. Kruska M, El-Battrawy I, Behnes M, Borggrefe M, Akin I. Biomarkers in cardiomyopathies and prediction of sudden cardiac death. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017;18(6):472–481. DOI: 10.2174/1389201018666170623125842.
35. Chaulin AM, Duplyakov DV. MicroRNAs in atrial fibrillation: Pathophysiological aspects and potential biomarkers. *International Journal of Biomedicine*. 2020;10(3):198–205. DOI: 10.21103/Article10(3)\_RA3.
36. Bessière F, Khenifer S, Dubourg J, Durieu I, Lega JC. Prognostic value of troponins in sepsis: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2013;39(7):1181–1189. DOI: 10.1007/s00134-013-2902-3.
37. Aakre KM, Omland T. Physical activity, exercise and cardiac troponins: Clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62(2):108–115. DOI: 10.1016/j.pcad.2019.02.005.
38. Han X, Zhang S, Chen Z, Adhikari BK, Zhang Y, Zhang J, Sun J, Wang Y. Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2020;510:298–310. DOI: 10.1016/j.cca.2020.07.040.
39. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Аритмогенные эффекты доксорубина. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(3):69–80. [Chaulin AM, Duplyakov DV. Arrhythmogenic effects of doxorubicin. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(3):69–80. (In Russ.)] DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-69-80.
40. Chaulin AM, Abashina OE, Duplyakov DV. Pathophysiological mechanisms of cardiotoxicity in chemotherapeutic agents. *Russian Open Medical Journal*. 2020;9:e0305. DOI: 10.15275/rusomj.2020.0305.
41. Afonso L, Bandaru H, Rathod A, Badheka A, Ali Kizilbash M, Zmily H, Jacobsen G, Chattahi J, Mohammad T, Koneru J, Flack J, Weaver WD. 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.
42. Papadopoulos DP, Sanidas EA, Viniou NA, Gennimata V, Chantziara V, Barbetseas I, Makris TK. Cardiovascular hypertensive emergencies. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(2):5. DOI: 10.1007/s11906-014-0515-z.
43. 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.
44. 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.
45. Hughes BG, Schulz R. Targeting MMP-2 to treat ischemic heart injury. *Basic Res Cardiol*. 2014;109(4):424. DOI: 10.1007/s00395-014-0424-y.
46. Wang W, Schulze CJ, Suarez-Pinzon WL, Dyck JR, Sawicki G, Schulz R. Intracellular action of matrix metalloproteinase-2 accounts for acute myocardial ischemia and reperfusion injury. *Circulation*. 2002;106(12):1543–1549. DOI: 10.1161/01.cir.0000028818.33488.7b.
47. Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, Lee TC, Canty JMJr. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation*. 2001;103(16):2035–2037. DOI: 10.1161/01.cir.103.16.2035.
48. Maekawa A, Lee JK, Nagaya T, Kamiya K, Yasui K, Horiba M, Miwa K, Uzzaman M, Maki M, Ueda Y, Kodama I. 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.
49. Lazzarino AI, Hamer M, Gaze D, Collinson P, Stepstone 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.
50. Martínez-Navarro I, Sánchez-Gómez J, Sanmiguel D, Collado E, Hernando B, Panizo N, Hernando C. Immediate and 24-h post-marathon cardiac troponin T is associated with relative exercise intensity. *Eur J Appl Physiol*. 2020;120(8):1723–1731. DOI: 10.1007/s00421-020-04403-8.
51. Chaulin AM. Updated information about methods of identification and diagnostic opportunities of cardiac troponins. *Rivista Italiana della Medicina di Labora-*



torio. 2021;17(3):154–164. DOI: 10.23736/S1825-859X.21.00116-X.

52. Postnov YV, Orlov SN. Ion transport across plasma membrane in primary hypertension. *Physiol Rev.* 1985;65(4):904–945. DOI: 10.1152/physrev.1985.65.4.904.

53. Постнов Ю.В. Недостаточность образования АТФ в связи с кальциевой перегрузкой митохондрий как источник повышения артериального давления при первичной гипертензии. *Кардиология.* 2005;45(10):4–11. [Postnov YV. Insufficient atp generation due to mitochondria calcium overload as a source of blood pressure elevation in primary hypertension. *Kardiologiya.* 2005;45(10):4–11. (In Russ.)]

54. Орлов С.Н. Мембранная теория патогенеза артериальной гипертензии: что мы знаем об этом полвека спустя? *Бюллетень сибирской медицины.* 2019;18(2):234–247. [Orlov SN. Membrane theory of the pathogenesis of arterial hypertension: What do we know about this, half a century later? *Bulletin of Siberian Medicine.* 2019;18(2):234–247. (In Russ.)] DOI: 10.20538/1682-0363-2019-2-234-247.

55. 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.

56. Cheng W, Li B, Kajstura J, Li P, Wolin MS, Sonnenblick EH, Hintze TH, Olivetti G, Anversa P. Stretch-induced programmed myocyte cell death. *J Clin Invest.* 1995;96(5):2247–2259. DOI: 10.1172/JCI118280.

57. 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.

58. 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.

59. Dalal S, Connelly B, Singh M, Singh K. NF2 signaling pathway plays a pro-apoptotic role in  $\beta$ -adrenergic receptor stimulated cardiac myocyte apoptosis. *PLoS One.* 2018;13(4):e0196626. DOI: 10.1371/journal.pone.0196626.

60. Weil BR, Suzuki G, Young RF, Iyer V, Canty JMJr. 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.

61. Ослопов В.Н., Хасанов Н.Р., Чугунова Д.Н., Биллах Х.М. Мембранные нарушения в патогенезе основных факторов риска сердечно-сосудистой смерти — артериальной гипертензии и дислипидемии. *Вестник современной клинической медицины.* 2013;6(5):34–38. [Osloпов VN, Khasanov NR, Ghugunova DN, Bil-lakh KhM. Membrane disorder in pathogenesis of the ma-

jor risks of the cardiovascular death-hypertention and dyslipidemia. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2013;6(5):34–38. (In Russ.)]

62. Постнов Ю.В., Орлов С.Н., Будников Е.Ю., Дорошук А.Д., Постнов А.Ю. Нарушение преобразования энергии в митохондриях клеток с уменьшением синтеза АТФ как причина стационарного повышения уровня системного артериального давления. *Кардиология.* 2008;48(8):49–59. [Postnov YuV, Orlov SN, Budnikov Elu, Doroshchuk AD, Postnov AYU. Mitochondrial energy conversion disturbance with decrease in ATP production as a source of systemic arterial hypertension. *Kardiologiya.* 2008;48(8):49–59. (In Russ.)]

63. Stacy SR, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Wilson LM, Yeh HC, Bass EB, Michos ED. Role of troponin in patients with chronic kidney disease and suspected acute coronary syndrome: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2014;161(7):502–512. DOI: 10.7326/M14-0746.

64. Dubin RF, Li Y, He J, Jaar BG, Kallem R, Lash JP, Makos G, Rosas SE, Soliman EZ, Townsend RR, Yang W, Go AS, Keane M, Defilippi C, Mishra R, Wolf M, Shlipak MG; 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.

65. Chaulin AM. Elevation mechanisms and diagnostic consideration of cardiac troponins under conditions not associated with myocardial infarction. Part 2. *Life (Basel).* 2021;11:1175. DOI: 10.3390/life11111175.

66. Ziebig R, Lun A, Hoche B, Priem F, Altermann C, Asmus G, Kern H, Krause R, Lorenz B, Möbes R, Sinha P. Renal elimination of troponin T and troponin I. *Clin Chem.* 2003;49(7):1191–1193. DOI: 10.1373/49.7.1191.

67. Katrukha IA, Kogan AE, Vylegzhanina AV, Serebryakova MV, Koshkina EV, Bereznikova AV, Katrukha AG. Thrombin-mediated degradation of human cardiac troponin T. *Clin Chem.* 2017;63(6):1094–1100. DOI: 10.1373/clinchem.2016.266635.

68. 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.

69. Chaulin AM. Cardiac troponins metabolism: From biochemical mechanisms to clinical practice (literature review). *Int J Mol Sci.* 2021;22(20):10928. DOI: 10.3390/ijms222010928.

70. 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):368–373. DOI: 10.1038/jhh.2012.53.

## Сведения об авторе

**Чаулин Алексей Михайлович**, асп., асс., каф. гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет; врач, Самарский областной клинический кардиологический диспансер; aleksey.michailovich22976@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2712-0227>

## Author details

**Aleksey M. Chaulin**, M.D., PhD Stud., Assistant, Depart. of Histology and Embryology, SamSMU; doctor, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary; alekseymichailovich22976@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2712-0227>