

## Обзоры

© Чаулин А.М., 2022

УДК 616-005.8

Чаулин А.М.

# Сердечные тропонины как биомаркеры повреждения кардиомиоцитов при артериальной гипертензии: акцент на патофизиологические механизмы

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России  
443099, Самара, Россия, ул. Чапаевская, д. 89;  
ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»,  
443070, Самара, Россия, ул. Аэродромная, д. 43

**Введение.** Многие патологические состояния различного генеза вызывают повреждение кардиомиоцитов (КМЦ). Одним из наиболее чувствительных и специфичных критериев оценки степени повреждения КМЦ являются сердечные тропонины (СТ) – регуляторные белковые молекулы, которые высвобождаются в сыворотку крови из КМЦ при их гибели или повреждении. Новые высокочувствительные методы детекции СТ позволяют выявлять незначительные повреждения КМЦ на самых ранних стадиях сердечно-сосудистых патологий, в связи с чем могут изменить представление о патогенезе и открыть новые диагностические возможности.

**Цель обзора** – обобщение патофизиологических механизмов, лежащих в основе повреждения КМЦ и высвобождения СТ в сосудистое русло при артериальной гипертензии и обсуждение клинического значения изменения уровня СТ у пациентов, страдающих артериальной гипертензией.

**Методика.** При подготовке обзора были использованы отечественные (elibrary/ПИНЦ) и зарубежные (Embase, Pubmed/Medline) базы данных.

**Заключение.** В повреждении КМЦ и высвобождении СТ при артериальной гипертензии задействованы следующие патофизиологические механизмы: гипертрофия миокарда, апоптоз КМЦ, повреждение клеточной мембраны КМЦ и повышение ее проницаемости для молекул СТ, а также изменение скорости клубочковой фильтрации в почках. С учетом данных о прогностической ценности уровня СТ при артериальной гипертензии открываются перспективы для использования этих биомаркеров при выборе тактики ведения пациентов.

**Ключевые слова:** патофизиология; повреждение миокарда; кардиомиоциты; апоптоз; сердечные тропонины

**Для цитирования:** Чаулин А.М. Сердечные тропонины как биомаркеры повреждения кардиомиоцитов при артериальной гипертензии: акцент на патофизиологические механизмы. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022; 66(3): 141-150.

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.03.141-150

**Для корреспонденции:** Чаулин Алексей Михайлович, e-mail: alekseymikhailovich22976@gmail.com

**Участие авторов:** Чаулин А.М. – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.11.2021

Принята к печати 14.06.2022

Опубликована 12.09.2022

Chaulin A.M.

**Cardiac troponins as biomarkers of cardiomyocyte damage in arterial hypertension: emphasis on pathophysiological mechanisms**

Samara State Medical University,  
Chapaevskaya St. 89, Samara 443099, Russian Federation;  
Samara Regional Clinical Cardiological Dispensary,  
Aerodromnaya St. 43, Samara 443070, Russian Federation

**Introduction.** Many pathological conditions, both of cardiovascular and extra-cardiac genesis, cause damage to cardiomyocytes (CMC). One of the most sensitive and specific criteria for the detection of CMC damage are cardiac troponins (CT), regulatory protein molecules that are released into the blood from CMC when these cells are killed or damaged. New, highly sensitive methods for detecting CT can identify minor damage to CMC at the earliest stages of cardiovascular pathologies. Thus, these methods may change the understanding of the pathogenesis and suggest new diagnostic possibilities.

**The aim** of this review was to summarize the pathophysiological mechanisms underlying the damage to CMC with the release of CT and to discuss the clinical significance of elevated CT in arterial hypertension.

**Methods.** In the search for literature, Russian (elibrary/RSCI) and international (Embase, Pubmed/Medline) databases were used. The following keywords were used: myocardial damage, cardiac troponins, arterial hypertension, pathophysiology.

**Conclusion.** The CMC damage and the CT release in arterial hypertension are mediated by the following pathophysiological mechanisms: myocardial hypertrophy, CMC apoptosis, damage to the CMC cell membrane and its increased permeability to CT molecules, and changes in the glomerular filtration rate. Taking into account the prognostic value of CT in arterial hypertension, there are prospects for using these biomarkers in choosing tactics for management of patients.

**Keywords:** pathophysiology; myocardial damage; cardiomyocytes; apoptosis; cardiac troponins

**For citation:** Chaulin A.M. Cardiac troponins as biomarkers of cardiomyocyte damage in arterial hypertension: emphasis on pathophysiological mechanisms. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2022; 66(3): 141-150. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.03.141-150

**Author's contribution:** Chaulin A.M. – concept and design of the study, data collection and analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

**For correspondence:** **Aleksey M. Chaulin**, assistant of department Histology and Embriology, «Samara State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 89 Chapaevskaya Str., Samara 443099, Russian Federation, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Information about the authors:**

Chaulin A.M., <https://orcid.org/0000-0002-2712-0227>

Received 25.11.2021

Accepted 14.06.2022

Published 12.09.2022

**Основы биохимии, физиологии и диагностической роли сердечных тропонинов.** Роль сердечных тропонинов (СТ) в современной диагностике сердечно-сосудистых патологий трудно переоценить. Данные кардиомаркеры считаются наиболее чувствительными и специфичными индикаторами повреждения миокарда, что позволяет рассматривать их в качестве «золотого стандарта» диагностики острой формы ишемической болезни сердца (ИБС) – инфаркта миокарда (ИМ) [1]. СТ являются белковыми молекулами, которые совместно с другим белком тропомиозином образуют тропонин-тропомиозиновый комплекс, являющийся важной составной частью тонких (также называемых активновыми) филаментов [2, 3]. Среди белков, входящих в состав тонких филаментов, только сер-

дечный тропонин Т (СТ-Т) и сердечный тропонин I (СТ-I), имеют специфическую структуру, свойственную только для основных клеток мышечной оболочки сердца, кардиомиоцитов (КМЦ). Остальные белки тонких филаментов, включая актин, тропомиозин и тропонин С имеют одинаковую структуру как в скелетных, так и в сердечной мышцах. СТ играют важную роль посредством участия в регуляции акта сокращения-расслабления рабочих КМЦ. Тропонин С связывается с ионами кальция, которые поступают в цитоплазму преимущественно из саркоплазматического ретикулула, кальциевые каналы в котором открываются при передаче нервного импульса. СТ-Т обеспечивает прикрепление тропонин-тропомиозинового комплекса к тонким филаментам и после соединения тропони-

на С с ионами кальция участвует в конформационных (пространственных) перемещениях тропонин-тропомиозинового комплекса для последующего открытия участков связывания головок миозина на актине. Взаимодействие двух последних белков с образованием поперечных актомиозиновых мостиков лежит в основе сокращения поперечнополосатых мышц. СТ-I, напротив, проявляет активность в период расслабления мышц, блокируя образование актомиозиновых мостиков. Мутации в генах, кодирующих СТ, приводят к выраженным нарушениям сокращения-расслабления КМЦ (наследственные кардиомиопатии), которые клинически проявляются симптомокомплексом сердечной недостаточности (одышка, общая слабость, переутомление, отеки и др.) [4, 5].

Белки СТ-T и СТ-I выходят из клетки в кровь при ишемическом некрозе КМЦ, что можно использовать в диагностике инфаркта миокарда (ИМ) [1-3]. Применение СТ для диагностики ИМ регламентировано в ряде современных отечественных руководств (российского общества кардиологов) [6, 7] и зарубежных рекомендаций (европейского общества кардиологов, американской кардиологической ассоциации, американской коллегии кардиологов и др.) [1, 8].

Хотя основным направлением использования СТ является диагностика инфаркта миокарда, диагностическая ценность данных биомаркеров выходит далеко за рамки этой острой сердечно-сосудистой патологии. Это подтверждается рядом клинических и экспериментальных работ, сообщавших о положительных уровнях СТ в крови среди пациентов, которые имели несердечные патологии (почечная недостаточность, инсульт, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет (СД), кардиотоксические свойства препаратов и другие) [9-12], и неишемические сердечно-сосудистые заболевания (сердечные тахикардии, кардиомиопатия, миокардит, сердечная недостаточность, и ряд других) [13-15]. Некоторые исследователи сообщают о диагностически-значимых повышениях уровней СТ при физиологических процессах (например, при физических нагрузках [16], действии стрессовых факторов на организм человека [17], возраст- и гендерно-ассоциированных особенностях концентрации СТ [18], а также влиянии суточных биоритмов на уровни СТ) [19]. В целом, эти работы свидетельствуют о наличии множества других механизмов (не обусловленных ишемическим некрозом) выхода СТ из КМЦ. Поэтому СТ могут свидетельствовать о наличии ИМ только в том случае, если у пациентов имеются признаки ишемии миокарда (типичная для ИМ боль в грудной клетке, ишемические измене-

ния, выявляемые при помощи электрокардиографии и эхокардиографии). Во многих работах сообщается об очень высокой частоте неассоциированных с ИМ случаев повышения СТ в сыворотке крови. Так, например, по данным крупного ретроспективного исследования G. Lindner и соавт. почти 90% случаев повышения СТ-T были обусловлены не ИМ, а другими патологиями: острая легочная эмболия, почечная недостаточность, расслоение аорты, сердечная недостаточность, пери-/миокардит, интенсивные физические нагрузки, рабдомиолиз, кардиотоксическая химиотерапия, высокочастотная абляционная терапия, разряды дефибриллятора, сердечные инфильтративные нарушения (например, амилоидоз), травма грудной клетки, сепсис, шок, обострение хронической обструктивной болезни легких и диабетический кетоацидоз [20]. В связи с чем стоит крайне осторожно подходить к интерпретации повышенных значений уровня СТ в сыворотке и обязательно учитывать данные других методов диагностики (анамнез, физикальное обследование, функциональная диагностика) перед проведением дополнительных потенциально-опасных инвазивных исследований (коронарной ангиографии), окончательной постановкой диагноза и назначением терапии. Основные причины повышения уровня СТ представлены на **рис. 1**.

В отношении диагностической роли СТ стоит отметить важную роль аналитических характеристик лабораторных методов определения, по мере улучшения которых ряд представлений о биохимии, метаболизме и диагностической ценности СТ претерпели изменения. Современные методы определения СТ называются высокочувствительными (high-sensitive), и их главным преимуществом является очень низкий предел детекции (минимальная определяемая концентрация) (в среднем 1-10 нг/л и менее), что позволяет раньше выявить факт наличия повреждения КМЦ. Клиническое значение имеют следующие особенности высокочувствительных методов определения СТ: 1) ранняя диагностика ИМ (в течение 1-2 ч от момента развития болевого синдрома или поступления в отделение неотложной помощи); 2) роль гендерных, циркадных и возрастных факторов, которые по данным ряда исследований могут оказать влияние на точность постановки диагноза, 3) возможность определять СТ у здоровых людей с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний или лиц, имеющих субклинические формы сердечно-сосудистых заболеваний, что имеет прогностическую ценность, 4) диагностическое значение концентраций СТ в моче и ротовой жидкости (слюне) при сердечно-сосудистых патологиях. Это новое на-

правление неинвазивной диагностики и мониторинга сердечно-сосудистых патологий имеет многообещающие перспективы, благодаря ряду преимуществ, связанных с получением биоматериала [21-24].

Одной из самых распространенных сердечно-сосудистых патологий является артериальная гипертензия. Принимая во внимание высокую распространенность артериальной гипертензии и ее роль в развитии и прогрессировании опасных сердечно-сосудистых осложнений, рассмотрение механизмов повреждения КМЦ и прогностической ценности основных биомаркеров повреждения (СТ) при данной патологии имеет важное фундаментальное и практическое значение, в связи с чем заслуживает отдельного внимания. Обсуждению данных аспектов и уделено основное внимание в данном обзоре. Для достижения поставленной цели проведен поиск актуальной отечественной и зарубежной литературы по базам данных eLibrary/РИНЦ и Embase, Pubmed/Medline. В процессе поиска литературы использовались следующие ключевые слова: повреждение миокарда, myocardial damage, сердечные тропонины, cardiac troponins артериальная гипертензия, arterial hypertension, патофизиология, pathophysiology.

**Артериальная гипертензия как значимая причина повышения СТ. Механизмы повреждения КМЦ и повышения СТ.** Артериальная гипертензия является одним из ведущих факторов риска развития острых сердечно-со-

судистых патологий и приводит к развитию примерно половины случаев острых форм ишемической болезни сердца и острых ишемических инсультов [25]. Дополнительным негативным фактором артериальной гипертензии является высокое коварство данной патологии, заключающееся в невыраженности симптомов и постепенном привыкании пациентов к повышенному артериальному давлению, поэтому многие случаи артериальной гипертензии остаются недодиагностированными. В результате первыми клинически значимыми проявлениями артериальной гипертензии, заставляющими пациентов обращаться в отделения неотложной помощи, являются острые сердечно-сосудистые осложнения, такие как ИМ, транзиторные ишемические атаки, инсульты и др. Так, S. Caligiuri и соавт. обнаружили повышенное артериальное давление у 50% работников ряда городских предприятий, которые никогда ранее не обращались с жалобами на повышение артериального давления и соответственно не принимали препаратов для его нормализации. Кроме того, из числа испытуемых у 2% показатели систолического и диастолического давления превысили 180 и 120 мм рт. ст. – величины, соответствующие гипертоническому кризу и требующие неотложной терапии [25].

Согласно ряду недавних исследований, артериальная гипертензия может рассматриваться в качестве значимой причины повышения СТ как в сыво-



Рис. 1. Основные причины повреждения КМЦ и повышения уровней СТ в биологических жидкостях.

Fig. 1. The main causes of CMC damage and increased levels of CT in biological fluids.

ротке крови [26–28], так и моче пациентов [29–31], однако патофизиологические механизмы, вызывающие повышение уровней СТ и повреждение КМЦ окончательно не установлены. Учитывая патогенез артериальной гипертензии можно выделить следующие ключевые патофизиологические механизмы, лежащие в основе повреждения КМЦ и выходу СТ в сосудистое русло: 1) гипертрофия миокарда, обусловленная повышением нагрузки на миокард; 2) усиление апоптоза, происходящее вследствие гиперактивности симпатoadреноловой системы или повышения нагрузки на миокард; 3) повреждение клеточных мембран КМЦ, что приводит к повышению мембранной проницаемости и выходу СТ; 4) влияние артериального давления на скорость клубочковой фильтрации, что играет важную роль в элиминации СТ из сосудистого русла.

**Гипертрофия миокарда.** Высокое артериальное давление вызывает повышение преднагрузки на миокард, что вызывает его компенсаторную перестройку и формирование гипертрофии, которая проявляется увеличением объема КМЦ. При увеличении КМЦ степень высвобождения СТ в результате метаболизма в сосудистое русло повышается. Об этом свидетельствуют исследования выявившие гендерные особенности уровней СТ. При этом основным механизмом формирования гендерных особенностей, по данным авторов, является масса миокарда, которая у мужчин выше, чем у женщин [32–34]. Подобные особенности характерны для метаболизма поперечнополосатой скелетной мускулатуры, что проявляется гендерными различиями уровней скелетных тропонинов, креатинина и других продуктов азотистого обмена. Дополнительным доказательством того, что из гипертрофированных КМЦ выходит больше молекул СТ являются клинические исследования, выявившие корреляцию уровней СТ с гипертрофией миокарда у здоровых лиц и пациентов, страдающих артериальной гипертензией [35, 36].

**Апоптоз КМЦ.** Апоптоз клеток сердечной мышечной ткани при артериальной гипертензии развивается в результате растяжения стенок миокарда, повышения преднагрузки и гиперактивации симпатoadреноловой системы, что было показано в ряде экспериментальных и клинических работ [37–40]. Так, W. Cheng и соавт., изучая влияние растяжения миокарда на процессы апоптоза КМЦ отметили, что в КМЦ зоны растяжения увеличивается генерация активных форм кислорода (в 2,4 раза) и экспрессия белка Fas (в 21 раз), что свидетельствует о значительном усилении апоптоза в ответ на растяжение миокарда [37]. При усилении преднагрузки на КМЦ и повышении артериального давления (введение фенилэфрина лабораторным свиньям) обна-

ружена значительная активация запрограммированной гибели КМЦ по сравнению с животными, получившими плацебо ( $31,3 \pm 11,9$  против  $4,6 \pm 3,0$  КМЦ в состоянии апоптоза/см<sup>2</sup>;  $p < 0,01$ ). Кроме того, высокая степень апоптоза КМЦ в опытной группе сопровождалась резким повышением уровней СТ-I ( $856 \pm 956$  нг/л через 1 ч и  $1462 \pm 1691$  нг/л через 24 ч) [38]. И наконец, в качестве еще одного важного фактора, усиливающего апоптоз КМЦ при артериальной гипертензии, можно отметить гиперактивацию симпатoadреноловой системы. В работах на кардиомиоцитах *in vitro* показано, что бета-агонисты усиливают апоптоз КМЦ посредством ц-АМФ зависимой активации потенциал-зависимых кальциевых каналов и перегрузки КМЦ ионами кальция [40] и NF2-сигнального пути, приводящего к активации c-Jun N-концевых киназ, повышению уровней цитозольного цитохрома с и экспрессии Вах [39].

**Повреждение клеточных мембран КМЦ и повышение проницаемости.** Состояние клеточной мембраны является одним из ключевых факторов, влияющих на степень высвобождения цитозольных белковых молекул в сосудистое русло. Многие патологические процессы сопровождаются выходом цитоплазматических биомаркеров в русло еще до гибели (необратимого повреждения) клеток. Например, высвобождение печеночных энзимов (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы) и мышечных маркеров (креатинфосфокиназы и ее изоформ, скелетных изоформ тропонинов, миоглобина) при ранних стадиях воспалительных заболеваний гепатобилиарного тракта и скелетных миопатиях соответственно, когда признаков некроза еще не наблюдается [41, 42]. СТ локализуются как в составе тропонинового комплекса на тонких филаментах (структурная или несвободная фракция СТ), так и свободно (цитоплазматическая или свободная фракция СТ). По некоторым данным примерно 95% от общего содержания СТ в КМЦ находится в составе структурной фракции, и около 5% — в составе цитоплазматической фракции. Ряд авторов считают, что цитозольная фракция СТ может выходить из цитоплазмы КМЦ в сосудистое русло при нетяжелых и обратимых повреждениях КМЦ, возникающих при физических нагрузках [13, 14, 34] или под влиянием психоэмоционального стресса [17]. Степень повышения уровня СТ при таких повреждениях невелика, составляя всего 3–5 раз от верхней референтной границы, что обусловлено относительно небольшим объемом свободно-локализованных СТ в цитоплазме. Кроме того, цитоплазматическая фракция СТ играет важную роль в формировании циркадных ритмов как у здоровых лиц, так и пациентов

с сердечно-сосудистыми патологиями. Наиболее высокие уровни СТ отмечаются утром, что связано с повышенной активностью симпатoadренальной системы [43, 44]. По данным М. Hessel и соавт. цитоплазматическая фракция СТ может высвободиться при повышении артериального давления и преднагрузки на миокард. Основным механизмом, ответственным за данное повышение уровней СТ являются трансмембранные рецепторные белки КМЦ, в частности интегрины. Стимуляция последних сопровождается активацией ферментов (матриксных металлопротеиназ и кальпаина), вызывающих повреждение (повышение проницаемости) мембраны КМЦ и выход СТ в сосудистое русло [45].

**Влияние артериального давления на скорость клубочковой фильтрации и элиминацию СТ из сосудистого русла.** Важнейшим фактором, влияющим на уровни СТ в сыворотке крови, являются механизмы их элиминации из сосудистого русла. При этом значительную роль в элиминировании СТ играет мочевыделительная система. В ряде исследований отмечена высокая распространенность повышенных уровней СТ у пациентов, страдающих патологиями мочевыделительной системы, в частности при почечной недостаточности, которую в связи с этим следует рассматривать в качестве значимой и не связанной с ИМ причины повышения СТ [9, 46, 47]. Отмечена корреляция между степенью почечной недостаточности, определяемой на основании скорости клубочковой фильтрации и степенью повышения СТ у пациентов, не имеющих признаков сердечно-сосудистой патологии [9]. Факторы, усиливающие скорость клубочковой фильтрации, в частности высокое артериальное давление, напротив, усиливают элиминацию СТ из сосудистого русла в мочу, что продемонстрировано в исследовании Р. Pervan и соавт. [29]. Это обстоятельство имеет важное практическое значение, заключающееся в возможности использования мочи в качестве биоматериала для мониторинга течения артериальной гипертензии и оценки ее прогноза.

Одним из возможных объяснений того как СТ проходят через клубочковой фильтр являются процессы протеолитического расщепления СТ под влиянием ряда внутри- и внеклеточных протеиназ. Так, размер белковой молекулы связан с возможностью ее прохождения через небольшие поры клубочкового фильтра. Низкомолекулярные белки, в отличие от высокомолекулярных белков, как правило, обнаруживаются в небольших количествах в первичной моче, что свидетельствует о связи фильтрации с размером молекулы [48]. СТ под действием ряда внутриклеточных и внеклеточ-

ных протеолитических энзимов фрагментируются на несколько десятков фрагментов, молекулярная масса которых крайне мала, что вероятно, позволяет им активнее элиминироваться из сосудистого русла. Элиминация СТ возможна не только через клубочковый фильтр, но и другие барьеры, в частности гематосаливарный, гематоэнцефалический в слюну и ликвор соответственно, что подтверждается соответствующими исследованиями [21-24, 29, 49, 50]. 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 числа фрагментов. При этом в исследовании I. Katrukha и соавт. [51] сообщается, что фермент тромбин катализирует специфическое расщепление СТ-Т на два фрагмента. Примечательно, что в условиях высокого артериального давления у пациентов наблюдается активация данного фермента [52], соответственно, усиливаются процессы протеолитического расщепления тропонинов на небольшие фрагменты и усиливается скорость клубочковой фильтрации, которая способствует элиминации сформировавшихся небольших фрагментов СТ через клубочковый фильтр из сосудистого русла в мочу. Идентификация всех влияющих на протеолитическое расщепление СТ имеет важное значение для понимания данного процесса и улучшения лабораторной диагностики, включая использование мочи в качестве неинвазивного биоматериала. Среди наиболее ценных кардиомаркеров, рекомендуемых для диагностики ИМ и сердечной недостаточности, определение СТ и натрийуретических пептидов (НУП) в моче показало многообещающие результаты. В недавно проводимых исследованиях несколькими исследовательскими группами продемонстрирована высокая диагностическая ценность СТ и НУП в неинвазивно-получаемых биологических жидкостях у лиц, страдающих ИБС [22, 53], ИМ [21, 24], СД [23], СН [54] и артериальной гипертензией [29]. Дальнейшие исследования необходимо направить на уточнение этих перспективных диагностических возможностей.

Суммируя вышесказанное можно предложить следующую схему патофизиологических механизмов повреждения КМЦ и повышения уровня СТ у пациентов, страдающих артериальной гипертензией (рис. 2).

**Прогностическая ценность СТ у пациентов, страдающих артериальной гипертензией.** Механизмы выхода СТ в сосудистое русло из КМЦ имеют важное практическое значение, поскольку высокие уровни СТ свиде-



Рис. 2. Патофизиологические механизмы повреждения КМЦ и повышения уровней СТ в биологических жидкостях при артериальной гипертензии.

Fig. 2. Pathophysiological mechanisms of CMC damage and increased CT levels in biological fluids in arterial hypertension.

Таблица/ Table

**Клинические исследования, посвященные изучению диагностической роли СТ при артериальной гипертензии**  
**Clinical studies devoted to the study of the diagnostic role of CT in arterial hypertension**

Количество пациентов, диагноз Number of patients, diagnosis	Исследуемая биологическая жидкость Biological fluids to be tested	Распространенность и степень повышения СТ при артериальной гипертензии, прогностическая ценность Prevalence and degree of elevation cardiac troponins (CT) in arterial hypertension, prognostic value	Источник литературы Literature source
Артериальная гипертензия, Arterial hypertension n = 306	Сыворотка крови Serum	Повышенные уровни СТ-T отмечены у 47% пациентов и были ассоциированы с гипертрофией левого желудочка и неблагоприятным прогнозом в долгосрочной перспективе Elevated CT-T levels were noted in 47% of patients and were associated with left ventricular hypertrophy and poor long-term prognosis	H Uçar et al [24]
Артериальная гипертензия, Arterial hypertension n = 467	Сыворотка крови Serum	Повышенные уровни СТ-I наблюдались у 15% пациентов и были связаны с риском развития хронической сердечной недостаточности Elevated CT-I levels were observed in 15% of patients and were associated with a risk of developing chronic heart failure	G. Acosta и соавт. [55]
Артериальная гипертензия, Arterial hypertension n = 171	Сыворотка крови Serum	Повышенные уровни СТ-I зарегистрированы у 32% пациентов и были ассоциированы с повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) и риском развития ИБС Elevated CT-I levels were reported in 32% of patients and were associated with an increased risk of adverse cardiovascular events (MACE) and the risk of coronary heart disease	D. Pattan-shetty и соавт. [56] Coronary heart disease
Артериальная гипертензия, Arterial hypertension n = 929	Сыворотка крови Serum	Повышенные уровни СТ-I отмечены у 31% пациентов и были ассоциированы с риском развития ИМ и отека легких Elevated CT-I levels were noted in 31% of patients and were associated with the risk of MI and pulmonary oedema	M. Talha Ayub и соавт. [57]
Артериальная гипертензия, Arterial hypertension n = 20	Моча Urine	Мочевые уровни СТ-I у пациентов с гипертонией были достоверно выше, чем у пациентов с нормальным артериальным давлением. Референтные интервалы уровней СТ в моче пока не установлены. Urinary CT-I levels were significantly higher in patients with hypertension than in those with normal blood pressure. Reference intervals for urinary ST levels have not yet been established.	P. Pervan и соавт. [29]

Примечание/Note. СТ – сердечные тропонины (CT, cardiac troponins), ИБС – ишемическая болезнь сердца (coronary heart disease), ИМ – инфаркт миокарда (myocardial infarction).

тельствуют о повреждении КМЦ и неблагоприятном прогнозе [24, 29, 55–57]. Данные о распространенности и прогностической ценности СТ при артериальной гипертензии по результатам клинических исследований представлены в **таблице**.

### Заключение и перспективы

Основываясь на результатах литературного анализа, артериальную гипертензию можно рассматривать в качестве распространенного патологического состояния, которое вызывает повреждение клеток миокарда. О повреждении КМЦ при артериальной гипертензии свидетельствует повышение уровней СТ в крови, ротовой жидкости и моче по данным клинических исследований. Повреждение КМЦ и повышение СТ обусловлено рядом патофизиологических механизмов: 1) гипертрофия миокарда, 2) гибель КМЦ в результате апоптоза, 3) активация протеолитических ферментов внутри КМЦ, что приводит к повреждению мембран клеток и повышению мембранной проницаемости, 4) усиление первого этапа мочеобразования (филтрации), что сопровождается повышением элиминации СТ из крови в мочу.

Относительно новой областью современной диагностики является изучение диагностической/прогностической ценности многих биомаркеров в неинвазивно-получаемых биологических жидкостях. В качестве последних наиболее удобными являются ротовая жидкость и моча, поскольку их получение является атравматичным, неинвазивным, безболезненным и в дополнении ко всему не требует обученного медицинского персонала во время процедуры забора данного биоматериала. Разработка тест-полосок для биомаркеров, и в частности кардиомаркеров в ближайшей перспективе позволит осуществлять быструю диагностику в домашних условиях в качестве мониторинга состояния при хронических сердечно-сосудистых заболеваниях, или предварительной диагностики потенциально-опасных острых форм сердечно-сосудистых заболеваний до приезда скорой помощи.

### Литература

(п.п. 1–4; 8; 9; 11; 13–18; 20; 21; 23; 25–33; 35–40; 43–52; 54–57 см. References)

- Дупляков Д.В., Чаулин А.М. Мутации сердечных тропонинов, ассоциированные с кардиомиопатиями. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019; 7(3): 8–17.
- Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(11): 4103.
- Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеишиков Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С., и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(4): 4449.
- Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021; 20(3): 2539.
- Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Кардиопротективные стратегии при доксорубин-индуцированной кардиотоксичности: настоящее и перспективы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022; 18(1): 103–12.
- Чаулин А.М., Дуплякова П.Д., Дупляков Д.В. Циркадные ритмы сердечных тропонинов: механизмы и клиническое значение. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(3S): 4061.
- 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.
- 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.
- 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.
- Никонорова М.А., Карбышева Н.В., Кожевникова Г.М., Мамеев А.Н., Шевченко В.В., Бесхлебова О.В. Парентеральные вирусные гепатиты у лиц с гемофилиями: пути решения проблемы. *Бюллетень медицинской науки*. 2019; 1(13): 58–62.
- Евдокимова Н.Е., Цыганкова О.В., Латынцева Л.Д. Синдром повышенной креатинфосфокиназы плазмы как диагностическая дилемма. *Русский Медицинский Журнал*. 2021; 29(2): 18–25.
- Бунин В.А., Козлов К.Л., Линькова Н.С., Пальцева Е.М. Повышение концентрации тропонина-I в слюне пациентов с ишемической болезнью сердца коррелирует со стадией развития заболевания. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017; 6(S 4): 13–4.

### References

- Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L., et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021; 42(14): 1289–367.
- Chaulin A.M. False-Positive Causes in Serum Cardiac Troponin Levels. *J Clin Med Res*. 2022; 14(2): 80–7.
- Chaulin A. Cardiac troponins: contemporary biological data and new methods of determination. *Vasc Health Risk Manag*. 2021; 17: 299–316.
- Mogensen J, Hey T, Lambrecht S. A Systematic Review of Phenotypic Features Associated With Cardiac Troponin I Mutations in Hereditary Cardiomyopathies. *Can J Cardiol*. 2015; 31(11): 1377–85.
- Duplyakov DV, Chaulin AM. Mutations of heart troponines, associated with cardiomyopathies. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2019; 7(3): 8–17. (in Russian)



6. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2020; 25(11): 4103. (in Russian)
7. Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateichikov D.A., Panchenko E.P., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S., et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2021; 26(4): 4449. (in Russian)
8. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D. 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). *Circulation*. 2018; 138(20): e618-e651.
9. Dubin R.F., Li Y., He J., Jaar B.G., Kalleem R., Lash J.P., 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.
10. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2539. (in Russian)
11. Chaulin A.M., Abashina O.E., Duplyakov D.V. Pathophysiological mechanisms of cardiotoxicity in chemotherapeutic agents. *Russian Open Medical Journal*. 2020; 9: e0305.
12. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Cardioprotective Strategies for Doxorubicin-induced Cardiotoxicity: Present and Future. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(1):103-112. (in Russian)
13. Eggers KM, Lindahl B. Application of Cardiac Troponin in Cardiovascular Diseases Other Than Acute Coronary Syndrome. *Clin Chem*. 2017;63(1):223-235.
14. Chaulin AM. Cardiac Troponins Metabolism: From Biochemical Mechanisms to Clinical Practice (Literature Review). *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):10928.
15. Chaulin AM. Elevation Mechanisms and Diagnostic Consideration of Cardiac Troponins under Conditions Not Associated with Myocardial Infarction. Part 2. *Life (Basel)*. 2021;11(11):1175.
16. 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.
17. 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
18. Rocco E, La Rosa G, Liuzzo G, Biasucci LM. High-sensitivity cardiac troponin assays and acute coronary syndrome: a matter of sex? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019;20(8):504-509.
19. Chaulin A.M., Duplyakova P.D., Duplyakov D.V. Circadian rhythms of cardiac troponins: mechanisms and clinical significance. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3S):4061. (in Russian)
20. Lindner G., Pfortmueller C.A., Braun C.T., Exadaktylos A.K. 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): 335-9.
21. Mirzaei-Dizgah I., Riahi E. Salivary troponin I as an indicator of myocardial infarction. *Indian J Med Res*. 2013; 138(6): 861-5.
22. Chaulin A.M., Karslyan L.S., Bazyuk E.V., Nurbaltaeva D.A., Duplyakov D.V. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologiya*. 2019; 59(11): 66-75. (in Russian)
23. Chen J.Y., Lee S.Y., Li Y.H., Lin C.Y., Shieh M.D., Ciou D.S. Urine High-Sensitivity Troponin I Predict Incident Cardiovascular Events in Patients with Diabetes Mellitus. *J Clin Med*. 2020 Dec 2; 9(12): 3917.
24. Chaulin A.M., Duplyakova P.D., Bikbaeva G.R., Tukhbatova A.A., Grigorieva E.V., Duplyakov D.V. Concentration of high-sensitivity cardiac troponin I in the oral fluid in patients with acute myocardial infarction: a pilot study. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2020; 25(12): 3814. (in Russian)
25. Caligiuri S.P., Austria J.A., Pierce G.N. Alarming Prevalence of Emergency Hypertension Levels in the General Public Identified by a Hypertension Awareness Campaign. *Am J Hypertens*. 2017; 30(3): 236-9.
26. Harvell B., Henrie N., Ernst A.A., Weiss S.J., 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): 145-8.
27. Uçar H., Gür M., Kivrak A., Koyunsever N.Y., Seker T., Akilli R.E., et al. High-sensitivity cardiac troponin T levels in newly diagnosed hypertensive patients with different left ventricle geometry. *Blood Press*. 2014; 23(4): 240-7.
28. 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): 551-6.
29. 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: 62-4.
30. Chaulin A.M. Diagnostic value of highly sensitive cardiac troponins and mechanisms of their increase in serum and urine in arterial hypertension. *La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio*. 2021; 17(2): 99-107.
31. Potkonjak A.M., 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.
32. Gore M.O., Seliger S.L., Defilippi C.R., Nambi V., Christenson R.H., et al. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(14): 1441-8.
33. Giannitsis E., Mueller-Hennessen M., Zeller T., Schuebler A., Aurich M., Biener M., et al. Gender-specific reference values for high-sensitivity cardiac troponin T and I in well-phenotyped healthy individuals and validity of high-sensitivity assay designation. *Clin Biochem*. 2020; 78: 18-24.
34. Chaulin A.M., Abashina O.E., Duplyakov D.V. High-sensitivity cardiac troponins: detection and central analytical characteristics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021; 20(2): 2590. (in Russian)
35. McEvoy J.W., Chen Y., Nambi V., Ballantyne C.M., Sharrett A.R., Appel L.J., et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Risk of Hypertension. *Circulation*. 2015 Sep 1;132(9): 825-33.
36. Stabouli S., Kotsis V., Rizos Z., Toumanidis S., Karagianni C., Constantopoulos A., et al. Left ventricular mass in normotensive, prehypertensive and hypertensive children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24(8): 1545-51.
37. Cheng W., Li B., Kajstura J., Li P., Wolin M.S., Sonnenblick E.H., et al. Stretch-induced programmed myocyte cell death. *J Clin Invest*. 1995; 96(5): 2247-59.

38. Weil B.R., Suzuki G., Young R.F., Iyer V., Canty J.M. Jr. Troponin Release and Reversible Left Ventricular Dysfunction After Transient Pressure Overload. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(25): 2906-16.
39. 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.
40. Singh K., Xiao L., Remondino A., Sawyer D.B., Colucci W.S. Adrenergic regulation of cardiac myocyte apoptosis. *J Cell Physiol*. 2001; 189(3): 257-65.
41. Nikonorova M.A., Karbysheva N.V., Kozhevnikova G.M., Mamaev A.N., Shevchenko V.V., Beskhebova O.V. Parenteral viral hepatitis in people with hemophilia: ways to solve the problem. *Bulletin of Medical Science*. 2019; 1(13): 52-6.
42. Evdokimova N.E., Tsygankova O.V., Latyntseva L.D. Evaluation of plasma creatine phosphokinase as a diagnostic dilemma. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2021; 29(2): 18-25.
43. Fournier S., Iten L., Marques-Vidal P., Boulat O., Bardy D., Beghah A., et al. Circadian rhythm of blood cardiac troponin T concentration. *Clin Res Cardiol*. 2017; 106(12): 1026-32.
44. Suárez-Barrientos A., López-Romero P., Vivas D., Castro-Ferreira F., Núñez-Gil I., Franco E., et al. Circadian variations of infarct size in acute myocardial infarction. *Heart*. 2011; 97(12): 970-6.
45. Hessel M.H., Atsma D.E., van der Valk E.J., Bax W.H., Schalij M.J., van der Laarse A. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch*. 2008; 455(6): 979-86.
46. Ali S.A., Kazmi S., Jalal-Ud-Din M., Qasim M.I., Jadoon Z.G. Frequency of elevated troponin T in patients of hronic renal failure without clinically suspected acute myocardial infarction. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2019; 31(3): 364-7.
47. Long B., Belcher C.N., Koefman A., Bronner J.M. Interpreting troponin in renal disease: A narrative review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med*. 2020; 38(5): 990-7.
48. Zou L., Sun W. Human urine proteome: a powerful source for clinical research. *Adv Exp Med Biol*. 2015; 845: 31-42.
49. Maeda H., Michiue T., Zhu B.L., Ishikawa T., Quan L. Analysis of cardiac troponins and creatine kinase MB in cerebrospinal fluid in medicolegal autopsy cases. *Leg Med (Tokyo)*. 2009; 11 Suppl 1:S266-8.
50. Wang Q., Michiue T., Ishikawa T., Zhu B.L., Maeda H. Combined analyses of creatine kinase MB, cardiac troponin I and myoglobin in pericardial and cerebrospinal fluids to investigate myocardial and skeletal muscle injury in medicolegal autopsy cases. *Leg Med (Tokyo)*. 2011; 13(5): 226-32.
51. Katrukha I.A., Kogan A.E., Vylegzhanina A.V., Serebryakova M.V., Koshkina E.V., Bereznikova A.V., et al. Thrombin-Mediated Degradation of Human Cardiac Troponin T. *Clin Chem*. 2017; 63(6): 1094-100.
52. 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.
53. Bunin V.A., Kozlov K.L., Linkova N.S., Paltseva E.M. An increase in troponin-I concentration in the saliva of patients with coronary heart disease correlates with the stage of disease development. *Kompleksnye problemy serdecno-sosudistykh zabolevaniy*. 2017; 6(S 4): 13-4. (in Russian)
54. 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.
55. Acosta G., Amro A., Aguilar R., Abusnina W., Bhardwaj N., Koromia G.A., et al. Clinical determinants of myocardial injury, detectable and serial Troponin levels among patients with hypertensive crisis. *Cureus*. 2020; 12(1):e6787.
56. Pattanshetty D.J., Bhat P.K., Aneja A., Pillai D.P. Elevated troponin predicts long-term adverse cardiovascular outcomes in hypertensive crisis: a retrospective study. *J Hypertens*. 2012 Dec; 30(12): 2410-5.
57. Talha Ayub M., Torres C., Del Cid J., Khan M.S., Rasool W., Talha Aijaz, et al. The prognostic significance of highly sensitive cardiac troponin i elevation in patients presenting with hypertensive crisis. *Circulation*. 2019; 140: A16333.

**Сведения об авторах:**

**Чаулин Алексей Михайлович**, ассистент каф. гистологии и эмбриологии, сотр. НИИ Кардиологии СамГМУ, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com