

УДК 616.127-005.8-07:008

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА СЕРДЕЧНЫХ ТРОПОНИНОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.М. Чаулин^{1,2} ✉, Л.С. Карслян^{1,2}, Е.В. Григорьева¹, Д.А. Нурбалтаева¹, Д.В. Дупляков^{1,2}

¹Государственной бюджетное учреждение здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», ул. Аэродромная, 43, Самара, Российская Федерация, 443070; ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Чапаевская, 89, Самара, Российская Федерация, 443099

Основные положения

- Представлены особенности метаболизма кардиальных тропонинов, которые имеют важное значение для совершенствования диагностического процесса.

Резюме

В обзоре литературы суммированы сведения об особенностях метаболизма сердечных изоформ тропонинов. Описаны основные механизмы высвобождения тропонинов из интактного миокарда, которые обеспечивают базовые концентрации (менее 99-го перцентиля) у всех здоровых индивидуумов. Тропоины циркулируют в кровотоке в виде гетерогенного пула, в основном в виде фрагментов, что обеспечивается различными внутри- и внеклеточными протеазами. Уточнение данных механизмов необходимо для улучшения диагностики. В статье также сообщается о возможности исследования сердечных тропонинов в других биологических жидкостях человека: перикардиальной, спинномозговой, амниотической, моче и ротовой жидкости. Определение тропонинов в слюне и моче является перспективным направлением неинвазивной диагностики. Сообщается о недавно обнаруженных циркадных особенностях колебаний концентрации кардиального высокочувствительного тропонина Т, которые, вероятно, должны учитываться в современных быстрых алгоритмах диагностики инфаркта миокарда.

Ключевые слова

Обзор литературы • Сердечные тропонины Т и I • Метаболизм тропонинов • Регенерация миокарда • Апоптоз кардиомиоцитов • Циркадные особенности

Поступила в редакцию: 06.05.19; поступила после доработки: 03.06.19; принята к печати: 10.07.19

METABOLISM OF CARDIAC TROPONINS (LITERATURE REVIEW)

А.М. Chaulin^{1,2} ✉, L.S. Karslyan^{1,2}, E.V. Grigorieva¹, D.A. Nurbaltaeva¹, D.V. Duplyakov^{1,2}

¹Samara Regional Cardiology Dispensary, 43 Aerodromnaya St., Samara, Russian Federation, 443070; ²Federal State Educational Institution "Samara State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 89 Chapayevskaya St., Samara, Russian Federation, 443099

Highlights

- The review article provides current evidences on the metabolism of cardiac troponins, which play pivotal role in improving the diagnostic process.

Abstract

The review summarizes all recent data on the metabolism of cardiac troponin isoforms. The main mechanisms of troponin release from intact myocardium are described. These mechanisms ensure its baseline levels (less than the 99th percentile) in all healthy individuals. There are various fragments of troponin that circulate in the blood flow as a heterogeneous pool. Their circulation is related to various intracellular and extracellular proteases. In-depth understanding of these mechanisms is required to improve the diagnostic process. The article provides new insights into the evaluation of cardiac troponins in other human biological fluids: pericardial, cerebrospinal, amniotic, urine, and oral fluid. The measurements of saliva and urine levels of troponins seem to be promising alternative for non-invasive diagnosis.

Для корреспонденции: Чаулин Алексей Михайлович, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com, тел. +7 (927) 770-25-87; адрес: 443070, Россия, г. Самара, ул. Аэродромная, 43

Corresponding author: Chaulin Aleksey M., e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com, phone +7 (927) 770-25-87; address: Russian Federation, 443070, Samara, 43, Aerodromnaya St.

Abstract

Recent circadian patterns of high-sensitive cardiac troponin T alterations are reported. These patterns should be taken into account while practicing fast diagnostic algorithms.

Keywords

Literature review • Cardiac troponins T and I • Metabolism of troponins • Myocardial regeneration • Apoptosis of cardiomyocytes • Circadian patterns

Received: 06.05.19; received in revised form: 03.06.19; accepted: 10.07.19

Список сокращений

АД – артериальное давление

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ОИМ – острый инфаркт миокарда

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ХПН – хроническая почечная недостаточность

Введение

Согласно современным представлениям сердечные тропонины в концентрациях менее установленного 99-го перцентиля считаются нормальными метаболитами миокарда. Данные представления сформировались благодаря значительному повышению детектирующей способности лабораторных исследований. Методы нового поколения, называемые также высоко- и ультрачувствительными анализами, позволили идентифицировать кардиальные тропонины у всех здоровых пациентов в крови и других биологических жидкостях [1, 2].

Уровни сердечных тропонинов, определяемые с помощью большого количества разработанных на сегодняшний день иммунологических методов, зависят от метаболизма тропониновых белков. Метаболизм тропонинов, как и любых эндо- и экзогенных соединений условно можно разделить на несколько этапов: 1) Высвобождение тропонинов из кардиомиоцитов в межклеточную жидкость и кровь; 2) Циркуляция в кровотоке определенное время; 3) Деградация тропонинов внутри- и внеклеточно на более мелкие фрагменты и их элиминация.

Актуальность изучения метаболизма тропониновых белков обусловлена не только большой теоретической ценностью, но и имеет важное практическое значение. Прежде всего, это необходимо учитывать при интерпретации повышенных уровней тропонина у пациентов без установленного острого инфаркта миокарда (ОИМ) и совершенствования дифференциальной диагностики ОИМ. Каждый метод определения сердечных тропонинов, среди разработанных на сегодняшний день их огромного количества, дает разные значения, что не позволяет сравнивать между собой результаты одного и того же пациента, полученные тест-системами разных коммерческих наборов. Изучение продолжительности жизни циркулирующих тропонинов и их фрагментов в кровотоке необходимо для разработки и использования более точных иммуноанализов, направленных на наиболее стабильные эпитопы. Исследование тропонинов в других

биологических жидкостях, в частности в перикардиальной и спинномозговой, можно использовать в судебно-медицинской экспертизе, в амниотической жидкости – для оценки состояния плода, а определение в моче и ротовой жидкости – для неинвазивной диагностики и мониторинга сердечно-сосудистых заболеваний.

1. Механизмы высвобождения тропонинов из кардиомиоцитов

С появлением высокочувствительных анализов и последующем обнаружении тропонинов у всех здоровых людей, внимание исследователей направлено на изучение путей выхода тропонинов из интактных клеток миокарда. Наиболее изученными механизмами высвобождения тропонинов из миокарда здоровых индивидуумов считаются: процессы регенерации и обновления клеток миокарда, апоптоз кардиомиоцитов, высвобождение тропонина в составе мембранных везикул, выход фрагментов протеолитической деградации тропонинов, повышенная проницаемость клеточных мембран кардиомиоцитов, маломасштабный (субклинический) некроз клеток миокарда [3, 4]. Стоит отметить, что некоторые из перечисленных путей играют важную роль при патологических процессах.

Регенерация миокарда. С помощью меченого радиоизотопа ^{14}C , интегрированного в ДНК кардиомиоцитов, представлены доказательства обновления клеток миокарда, интенсивность которого снижается с возрастом. Так, в возрасте до 25 лет у человека делятся примерно 1% кардиомиоцитов в год, постепенно снижается и в возрасте 75 лет составляет 0,45%; было рассчитано, что за всю жизнь обновляется примерно половина кардиомиоцитов, что говорит о наличии слабого регенеративного потенциала у миокарда. Расчет скорости обновления кардиомиоцитов основан на оценке скорости синтеза ДНК, производимой по определению скорости накопления радиоизотопа в кардиомиоцитах. Предположительно процесс обновления кардиомиоцитов связан с выходом тропонинов в кровоток [5–7]. По другим данным оборот кардиомиоцитов для млекопитающих

составляет 0,5–2% в год и частота обновления кардиомиоцитов может быть выше после травмы, чем при нормальных условиях. Экспериментальная оценка регенерации миокарда при повреждениях затруднена из-за развития воспаления, пролиферации стромальных и сосудистых клеток, и образования рубца (склерозирования) [8]. Ишемическое повреждение приводит к активации внутреннего регенеративного потенциала стволовых клеток сердца [9].

Waring C.D. et al. (2014) и Rovira M. с соавт. (2018) в экспериментальных исследованиях на крысах и рыбках Данио показали, что регулярные физические упражнения умеренной интенсивности способствуют как гипертрофии уже существующих кардиомиоцитов, так и активации, и последующей дифференцировке стволовых клеток миокарда с образованием новых миоцитов [10, 11].

Роль апоптоза в высвобождении тропонинов из кардиомиоцитов. Иницирование апоптоза сопровождается повышением активности каспаз и внутриклеточных протеиназ, что приводит к расщеплению ДНК и белковых структур, при относительно сохраненной целостности клеточной мембраны [12]. Современный арсенал методов по выявлению апоптоза представлен: электронной микроскопией, иммуногистохимией, проточной цитофлуориметрией, а также методом TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl Transferase – mediated dUTP – biotin Nick – End Labeling), который считается наиболее ранним (чувствительным) и надежным критерием апоптоза [13]. Анализ TUNEL позволяет верифицировать основной феномен апоптоза – обусловленный каспазами распад ДНК. Принцип метода заключается в специфическом связывании терминальной деоксинуклеотидилтрансферазы с разорванными нитями ДНК, которые могут быть выявлены флуоресцентной микроскопией [14].

Weil B.R. et al. (2017) провел эксперимент на свиньях, смоделировав кратковременную (10-минутную) ишемию путем баллонной окклюзии в бассейне второй диагональной ветви левой передней нисходящей артерии. Полная окклюзия была подтверждена контрастной ангиографией. После реперфузии часть животных умерщвляли в течение 1-го часа для гистопатологического исследования ткани миокарда на наличие некротических и апоптотических изменений. А у другой части (не умерщвленных) животных также после реперфузии проводили серийные измерения тропонина I умеренночувствительным методом (Life Diagnostics, West Chester, Pennsylvania) в образцах сыворотки крови, полученных из регионального (передней межжелудочковой вены) и системного (яремной вены) кровотока. Гистологические исследования не выявили признаков ишемического повреждения и некроза. Апоптоз был подтвержден 6-ти кратным

приростом TUNEL-позитивных кардиомиоцитов в очаге кратковременной ишемии по сравнению с неишемизированной (контрольной) областью. Концентрации кардиального тропонина I были незначительно повышены уже через 10 минут, через 30 минут они достигли значений 99-перцентиля (38 нг/л) и продолжили повышаться, достигнув пика к 24 часам (1021 ± 574 нг/л). Наблюдалась очень тесная и достоверная корреляция между значениями тропонина I в региональном и системном кровотоке. Тем самым авторы отметили, что кратковременная ишемия не приводит к кардиомионекрозу, а ведет к апоптозу кардиомиоцитов, который сопровождается выходом тропонинов в кровоток. Данное исследование ограничивается временным интервалом – 24 часов и неизвестно, что происходило бы дальше с концентрацией тропонинов и состоянием кардиомиоцитов [15]. Стоит отметить, что в реальной клинической практике столь раннее обнаружение тропонинов умеренночувствительными методами затруднено/практически невозможно из-за wash-out phenomenon, в отличие от идеально воссозданных условий реперфузии в вышеописанном эксперименте.

Апоптоз кардиомиоцитов также может возникать по механизмам, не связанным с ишемией миокарда. Cheng W. с соавт. обнаружили усиление программируемой клеточной гибели в ответ на растяжение миокарда [16]. Singh K. et al. исследовали влияние усиленной нейрогуморальной стимуляции на процессы апоптоза и обнаружили, что стимуляция бета1-адренорецепторов индуцирует апоптоз, тогда как стимуляция бета2-адренорецепторов, напротив, оказывает антиапоптотический эффект [17, 18]. С возрастом наблюдается снижение плотности (численности) адренергических рецепторов, причем для бета2-адренорецепторов это характерно в большей степени [19]. Тем самым есть основания предполагать определенную роль апоптоза в элевации тропонинов при сердечной недостаточности, старении, длительных и/или чрезмерных физических упражнениях. Повышение тропонинов у данных категорий пациентов может приводить к гипердиагностике ОИМ, особенно, при использовании высокочувствительных тест-систем и в тех случаях, когда клиницисты при постановке диагноза будут полагаться на одни только лабораторные данные. Так, в качестве подтверждения выступает работа Manjunath L. с соавт. (2018). У молодого пациента, поступившего в отделение неотложной помощи с дискомфортом в груди, концентрация тропонина I была повышена в 2,5 раза (0,123 нг/мл при норме <0,055 нг/мл). Врачи заподозрили инфаркт миокарда, дополнительно опираясь на неблагоприятный семейный анамнез и наличие гиперхолестеринемии. Однако данные ЭКГ, Эхо-КГ и коронарографии

не выявили никаких признаков ишемии миокарда. Из анамнеза впоследствии выяснилось, что молодой человек активно занимается спортом и накануне поступления пробежал несколько миль, готовясь к марафону [20].

В экспериментальном исследовании на свиньях показано, что увеличение преднагрузки левого желудочка приводит к апоптозу и высвобождению тропонина I в отсутствие ишемии. Для повышения конечного диастолического давления животные получали фенилэфрин (300 мкг/мин) в течение 1 часа. Базовое высвобождение тропонина I было низким (16 ± 20 нг/л), но через 30 минут после повышения конечного диастолического давления концентрация тропонина I стала выше 99-го перцентиля, а через 1 час составила 856 ± 956 нг/л ($p = 0,01$) и оставалась повышенной через 24 часа (1462 ± 1691 нг/л). Патоморфологический анализ показал наличие апоптоза клеток миокарда ($31,3 \pm 11,9$ кардиомиоцитов/см² против $4,6 \pm 3,7$ кардиомиоцитов/см²; $p < 0,01$), который нормализовался через 24 часа ($6,2 \pm 5,6$ миоцитов/см²; $p = 0,46$) без признаков некроза [21, 22].

Везикулярный транспорт тропонинов. Сердечные тропонины в миокарде представлены двумя фракциями (пулами): 1) связанная (структурная) – в составе сократительного аппарата; 2) цитоплазматическая – свободно располагается в цитоплазме кардиомиоцитов и по объему составляет 3,5% от всей внутриклеточной массы для тропонина I и 7% – для тропонина T [23].

Исследования на гепатоцитах и кардиомиоцитах животных показали, что при начальных стадиях ишемии в отсутствие некроза на поверхности клеточной мембраны образуются везикулы (пузырьки), внутри которых находятся цитоплазматические белки, в том числе и тропонины. Высвобождение тропонинов происходит при разрыве этих пузырьков на поверхности кардиомиоцита. Schwartz P. с соавт. впервые изучили особенности образования везикул на поверхности мембран, культивируемых кардиомиоцитов при помощи электронной микроскопии и отметили значительное увеличение количество пузырьков через 30 мин после ишемии, по сравнению с исходным состоянием [24].

Данная гипотеза хорошо согласуется с концепцией двухфазного высвобождения тропонинов после необратимого повреждения. Начальная фаза связана с выделением цитоплазматического пула тропонинов. В случае же быстрого устранения причинного фактора (например, ишемии) – обратимое повреждение – везикулы с их содержимым возвращаются обратно и все на этом заканчивается. Но если ишемия более длительная, как например, при инфаркте миокарда, то наступает вторая фаза – на поверхности плазмалеммы кардиомиоцита происходит лавинообразное образование везикул с разрушением мембраны, параллельно с этим про-

исходит медленный лизис саркомера, в состав которого входит структурный пул тропонинов, циркуляция тропонинов в крови при этом гораздо более длительная [25].

Предполагается, что такие состояния как длительная/чрезмерная физическая нагрузка, психоэмоциональный стресс, а также ишемия и повышение нагрузки на миокард также сопровождаются выходом тропонинов посредством мембранных везикул.

Выход фрагментов протеолитической дегградации тропонинов из кардиомиоцитов. Ткань миокарда, наряду с печенью и почками, являются важными органами, обеспечивающими кислотно-основной баланс за счет утилизации лактата. Образующаяся в больших количествах скелетными мышцами молочная кислота доставляется в печень, где под действием лактатдегидрогеназы превращается в пировиноградную кислоту, а затем и в глюкозу – цикл Кори. Ткань миокарда может использовать лактат в качестве источника энергии, который также благодаря действию лактатдегидрогеназы превращается в пируват. Пируват в дальнейшем превращается в ацетил-КоА, который поступает в митохондрии и сгорает в цикле Кребса [26]. Однако этот путь требует кислородного обеспечения и при нехватке кислорода не функционирует. В условиях длительной/чрезмерной физической нагрузки происходит усиленное производство и накопление лактата. Нарушение равновесия между спросом кардиомиоцитов в кислороде и способности его доставки по коронарным артериям приводит к кратковременной транзиторной ишемии и переходу миокарда на анаэробный процесс. В подобных условиях миокард, не только перестает утилизировать лактат, но и сам производит значительные количества лактата. Накопление молочной кислоты в кардиомиоцитах приводит к закислению внутриклеточной среды, что активирует протеолитические ферменты и каспазы (ферменты апоптоза), которые расщепляют саркомерные белки, в том числе и тропонины на более мелкие фрагменты, что позволит им пройти через интактную клеточную мембрану. В то же время, при ишемии, наряду с протеолизом тропонинов, происходит протеолиз белков клеточной мембраны, что приводит к повышенной проницаемости биомембраны и дополнительно способствует высвобождению тропонинов из кардиомиоцита.

Повышенная проницаемость клеточных мембран кардиомиоцитов. Предполагается два основных механизма: один из них был описан нами выше, и он связан с протеолитическим повреждением клеточных мембран при ишемии. Второй механизм выхода тропонинов, который возникает при растяжении миокарда, недостаточно изучен. Установлена взаимосвязь между повышением нагрузки на миокард и высвобождением тропонинов. По аналогии с выделением натрийуретических пептидов

(гормонов сердца) при хронической сердечной недостаточности из-за растяжения миокарда, происходит высвобождение тропонинов, которые при этом являются предикторами неблагоприятных сердечных событий [27]. Считается, что одну из главных ролей в этом процессе играют интегрины. Интегрины являются трансмембранными гликопротеиновыми рецепторами, которые обеспечивают связь между внутриклеточным и внеклеточным пространством. Было установлено, что интегрины вместе с сигнальными молекулами стимулируют растяжение миокарда. Hessel et al. (2008) с помощью специального пептида индуцировал активацию интегрин и обнаружил значимое повышение тропонина I по сравнению с контролем. Ишемические и некротические изменения авторами были исключены на основании нормальных концентраций лактатдегидрогеназы, лактата и данных микроскопии [28]. Было показано, что повышение преднагрузки сопровождается повышением тропонинов в отсутствие ишемии. Feng J. с соавт. экспериментально установил, что повышение преднагрузки сопровождается активацией эндогенного внутриклеточного фермента кальпаина, который вызывает протеолиз тропонина I на фрагменты с высвобождением их из миокарда. Повышение преднагрузки производилось при раздувании специального баллона, вставленного в полость левого желудочка крысы; отсутствие ишемии подтверждалось нормальными концентрациями лактата. Введение кальпептина – специфического ингибитора кальпаина, равно как и устранение преднагрузки снижало деградацию тропонина I, его высвобождение из миокарда, а также приводило к улучшению функции левого желудочка. Полученные данные указывают на возможность повышения тропонинов в отсутствие ишемии миокарда, в данном случае, как предполагают авторы, механическое напряжением миокарда привело к деградации тропонина и повышению мембранной проницаемости, что облегчило выделение тропонина I в кровь. Исследователи отмечают возможную важную роль данного механизма в патогенезе и возможной мишени для таргетной терапии сердечной недостаточности на фоне порока сердца по типу недостаточности створок клапанов [29].

Маломасштабный некроз клеток миокарда. При проведении МРТ с гадолиниевым контрастом у здоровых спортсменов не было выявлено очагов некро-склеротических изменений [30]. Несмотря на это, у некоторых спортсменов предполагается маломасштабный (субклинический) некроз, ввиду относительно ограниченной чувствительности данного метода функциональной диагностики. Аргументом в пользу гибели клеток миокарда при физических нагрузках высокой интенсивности служат, то, что концентрации кардиальных тропонинов при тяжелых нагрузках, в частности после марафонского забега могут повышаться в 8–10 раз [31].

Scherr J. с соавт. исследовали тропонин T высокочувствительным методом (Roche Diagnostics) в крови марафонцев в динамике. Сразу после финиша уровни тропонина T составили 0,031 нг/мл, что было примерно в 10 раз выше нормы, нормализация концентраций произошла спустя 72 часа. Примерно сходные тенденции показали сердечный белок, связывающий жирные кислоты и N-терминальный мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) [32].

Таким образом, появление высокочувствительных методов детекции тропонинов создает необходимость пересмотра и нормирования допустимых физических нагрузок для безопасности и последующего сохранения здоровья спортсменов, что нуждается в дальнейшем исследовании и уточнении. Еще одними предположительными причинами незначительных некрозов могут быть тяжелые психоэмоциональные стрессы, дисбалансы в нейрогормональной системе, а также субклинические воспаления тканей сердца (миокардиты и др.) [33].

Lazzarino A.I. с коллегами (2013) выявили взаимосвязь между повышением концентрации гормона стресса (кортизола) и выявлением тропонина T по данным высокочувствительного метода (Roche Diagnostics) у здоровых участников исследования (ОШ: 3,98; 95% ДИ: 1,60 до 9,92; $p = 0,003$). Авторы подчеркивают необходимость дальнейших исследований для уточнения роли психоэмоционального стресса в патофизиологии кардиомиоцитов [34]. Стресс может быть, как триггером инфаркта миокарда, так и возникнуть у пациентов на фоне инфаркта (чувство страха смерти). С другой стороны, создаются трудности в дифференциальной диагностике острого инфаркта миокарда от транзиторной ишемии/стенокардии на фоне стресса, и повышенный высокочувствительный тропонин может привести к гипердиагностике.

2. Особенности циркуляции тропонинов в кровотоке

Важно понимать, что тропонины циркулируют в крови в виде гетерогенного пула: свободные (одиночные) молекулы тропонина T и I, объединенные (бинарный и тройные) тропониновые комплексы, фрагменты протеолитического расщепления тропонинов, а также их окисленные, фосфорилированные и гликозилированные производные. Период полураспада тропонинов, вышедших в кровоток, по некоторым данным, составляет в среднем 1–2 часа [35].

Высвобождаемые в кровоток, кардиальные тропонины и/или их фрагменты, в отличие от многих биологически активных соединений не выполняют никаких регулирующих функций, а циркулируют некоторое время, служа специфическими биомаркерами повреждения миокарда, а затем элиминируются. Значимую роль в очищении крови от молекул тропонинов выполняют клетки ретикулоэндотелиальной

системы (преимущественно макрофаги селезенки). Предположительно, в условиях спленомегалии (гиперспленизма) по аналогии с ускоренным распадом форменных элементов крови, происходит усиленное расщепление сердечных тропонинов. Расщепление тропонинов под действием протеаз, происходящее в кардиомиоцитах в нормальных условиях, но усиливающееся при пограничных или патологических состояниях, облегчает их высвобождение.

Наряду с внутриклеточным расщеплением сердечных тропонинов (в кардиомиоците, макрофагах), протеолиз этих молекул происходит непосредственно в сосудистом русле. Недавно было обнаружено, что тропонины могут специфически расщепляться ферментом тромбином непосредственно в кровотоке. Введение специфического ингибитора тромбина не приводило к расщеплению тропонина Т [36]. Стоит предположить участие многих других протеолитических ферментов, в том числе и ферментов системы гемостаза в процессах внеклеточного разрушения тропонинов, что нуждается в дальнейшем изучении. Учитывая, что в нормальных условиях система гемостаза представляет собой тонкий баланс свертывающих и противосвертывающих механизмов, в условиях патологии и/или лекарственном вмешательстве происходит сдвиг равновесия в одну из сторон, что повлечет за собой опосредованное изменение в гетерогенной фракции циркулирующих фрагментов тропониновых белков. А это впоследствии может оказать влияние на результат анализа.

Katrakha I.A. et al. (2018) проводили серийные измерения образцов сыворотки крови, полученных от пациентов с ОИМ в течение 1–36 часов от момента появления болей в груди при помощи вестерн-блоттинга с моноклональными антителами специфичными к различным эпитопам тропонина I. Помимо свободного (интактного) тропонина I исследователи обнаружили еще 11 фрагментов данной молекулы с различной молекулярной массой и стабильностью в кровотоке. При изучении стабильности молекул отмечается, что наименее стабильными участками молекулы тропонина I являются N- и C- концевые области. В то же время центральные фрагменты более стабильны и приобретают высокую устойчивость к протеазам благодаря связыванию с тропонином С. Авторы обращают внимание на исключительную важность изучения процессов фрагментирования тропониновых молекул и их стабильности в различных условиях для разработки и совершенствования методов определения тропонинов [37].

Zahran S с соавт. (2018) исследовали образцы сыворотки/плазмы от 29 пациентов с различными типами инфаркта на предмет протеолитической деградации с использованием нескольких наборов иммуноферментного анализа, предназначенных для определения N-концевых, ядерных и C-концевых фрагментов тропонина I. Наибольшая степень

протеолитической деградации молекул тропонина I наблюдалась при ОИМ 1-го типа (при остром атеротромбозе) с подъемом сегмента ST, пациенты без подъема ST наряду с пациентами с ОИМ 2-го типа (при нарушении баланса в потребности и доставке кислорода) показали меньшую степень протеолитического расщепления. Наименьшая степень протеолитической деградации была у пациентов после проведенного перкутанного коронарного вмешательства. В итоге авторы сделали вывод, что степень протеолитической деградации является лучшим показателем ишемии и ОИМ, чем общий уровень сывороточного тропонина. Отмечено, что степень протеолитического расщепления тропонинов лучше коррелирует с тяжестью и прогнозом ОИМ, нежели общая концентрация тропонина I в сыворотке крови. Кроме того, данная работа свидетельствует о том, что можно проводить оценку качества лечения на основании определения степени фрагментирования тропонина I [38].

Исследования по изучению процессов деградации тропонинов объясняют плохую корреляцию результатов с клиническими данными и прогнозом пациентов при использовании коммерческих антител к нестабильным (быстро деградируемым) эпитопам на N- и C- концах тропонина I, по сравнению с тест-системами, которые применяют антитела к центральному (более стабильным) участкам молекулы. Дальнейшие исследования, посвященные внутри- и внеклеточному расщеплению тропонинов являются необходимым условием для улучшения и стандартизации тропониновых иммуноанализов. Наиболее важными целями подобных исследований, на наш взгляд, должны стать:

- 1) проведение клинических исследований для сравнительной оценки диагностической эффективности уже существующих высокочувствительных иммуноанализов;
- 2) поиск в крови и других биологических жидкостях фрагментов тропонинов, которые раньше всего высвобождаются при ишемии или ОИМ;
- 3) разработка антител к данным (наиболее ранним) фрагментам тропонинов, что позволит раньше диагностировать ОИМ;
- 4) изучение продолжительности жизни/циркуляции тропониновых фрагментов в кровотоке и биологических жидкостях для оптимизации лабораторной диагностики;
- 5) сравнительные исследования, которые, вероятно, позволят выявить наиболее специфичные фрагменты тропонинов именно для ОИМ, но не других состояний (физическая нагрузка, миокардиты, легочная эмболия и др.), которые могут сопровождаться повышением тропонинов при использовании существующих в настоящее время тест-систем и значительно затрудняют дифференциальную диагностику.

3. Элиминация сердечных тропонинов из крови

Ввиду небольших размеров (молекулярной массы) тропонинов и их фрагментов, элиминация данных молекул из кровотока осуществляется через почечный фильтр посредством клубочковой фильтрации. Нами найдено несколько работ по определению тропонинов в моче. Показано, что угнетение процессов фильтрации через гломерулярный фильтр вследствие хронической почечной недостаточности (ХПН), приводит к повышению тропонинов в кровотоке в отсутствие каких-либо повреждений кардиомиоцитов [39, 40].

Тем не менее, почечная фильтрация как главный механизм удаления кардиальных тропонинов из крови признавалась далеко не всеми учеными, ввиду отсутствия прямых доказательств [41, 42]. Недавнее исследование хорватских ученых под руководством Pervan P. (2017) при помощи высокочувствительного иммуноанализа (Abbott Architect) выявило тропонин I у всех обследуемых пациентов. Кроме того, было показано, что уровень высокочувствительного тропонина I был выше в моче гипертензивных пациентов, по сравнению с нормотензивными ($p = 0,0451$), а это по мнению авторов можно использовать в клинической практике для диагностики и мониторинга гипертонической болезни [43].

Артериальное давление (АД) прямо пропорционально ассоциировано с гломерулярной фильтрацией: повышение АД приводит к росту скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая является расчетным значением по концентрации эндогенного метаболита – креатинина. Учитывая, что при повышении АД концентрация тропонина в моче тоже повышается, это подтверждает прямую зависимость сывороточных концентраций сердечных тропонинов от СКФ. Снижение СКФ сопровождается повышением значений тропонинов в сыворотке крови. Подтверждением тому служат данные крупного исследования, в которое участвовало 2464 пациентов с ХПН. Участники с СКФ <30 мл/мин/1,73м² имели примерно в 3 раза более высокие значения высокочувствительного тропонина T, по сравнению теми пациентами, у которых СКФ составляло было больше 60 мл/мин [39]. Угнетение СКФ наблюдается не только при ХПН, но и при различных гипотензивных состояниях, которые являются полиэтиологичными (прием препаратов, шок и др.). Так при выраженном снижении АД, наблюдаемом при кардиогенном шоке, который чаще возникает при крупноочаговых инфарктах миокарда, уровни тропонинов в крови и длительность их циркуляции в повышенных концентрациях становятся выше, что также считается прогностически неблагоприятным признаком.

Понимание особенностей элиминации тропонинов имеет важное значение при использовании

быстрых алгоритмов диагностики или исключения ОИМ, что продемонстрировали Kavsak P.A. с соавт. (2018) в исследовании [44]. Концентрации высокочувствительного тропонина I (Abbot) и T (Roche) отрицательно коррелировали с СКФ: чем ниже СКФ, тем выше уровни тропонинов. При этом авторы отметили, что существующие на данный момент пороговые значения тропонинов (99 перцентиль) для исключения ОИМ подходят только для пациентов с СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73м². А это свидетельствует о том, что повышенные значения сердечных тропонинов у пациентов с меньшей СКФ могут быть по причине, никак не связанной с ишемическим повреждением кардиомиоцитов, а это будет приводить к гипердиагностике ОИМ, а впоследствии к необязательным затратам на проведение ненужных лечебно-диагностических манипуляций. Становится очевидным, что для наиболее оптимального использования высокочувствительных анализов врачи должны в обязательном порядке учитывать СКФ [43]. Есть необходимость проведения дальнейших исследований с целью пересмотра пороговых концентраций тропонинов относительно различных значений СКФ. Возможна разработка отдельных диагностических алгоритмов исключения ОИМ для пациентов с ХПН.

Сообщается о том, что удаление тропониновых фрагментов происходит также через гематосаливарный барьер, хотя точный механизм этого не установлен. Предположительно это происходит путем ультрафильтрации небольших фрагментов протеолитической деградации тропонинов. Повышение концентрации тропонинов в кровотоке при ОИМ приводит к его повышению в ротовой жидкости [45]. В другом исследовании, проведенном Бунин В.А. с соавт. (2018) показано, что концентрации тропонина I в сыворотке крови и слюне пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) положительно связаны со стадией заболевания. Так, в слювенной жидкости у людей пожилого возраста без сердечно-сосудистой патологии среднее количество тропонина I составило 0,67 нг/мл. У пациентов с 1-й и 2-й стадией развития ИБС средняя концентрация тропонина I достоверно возросла соответственно в 2 и 3,4 раза (до 1,37 и 2,28 нг/мл). У лиц с 3-й стадией ИБС средняя концентрация тропонина I повышалась в 5,1 раза (до 3,42 нг/мл) [46]. Подобные сведения можно использовать для неинвазивной диагностики и мониторинга ИБС и инфаркта миокарда.

В нескольких исследованиях кардиальные биомаркеры, в том числе и тропонины были обнаружены при посмертной экспертизе в ликворе и перикардиальной жидкости, что может быть полезным для оценки тяжести повреждения миокарда. Поступление тропонинов в перикардиальную жидкость обусловлено близостью расположения, более высокие

концентрации отмечаются при трансмуральных инфарктах миокарда. Наличие тропонинов в спинномозговой жидкости свидетельствует об их способности проходить через гематоэнцефалический барьер [47, 48].

Stefanovic V. с коллегой обнаружили кардиальный тропонин T в амниотической (околоплодной) жидкости, при этом его концентрация положительно коррелировала с эритропозтином ($r = 0,526$; $p = 0.003$), который вырабатывается в клетках юкстагломерулярного аппарата почек в ответ на гипоксию. Авторы считают, что определение тропонинов в амниотической жидкости следует проводить при патологической беременности для диагностики гипоксии плода, повреждения миокарда и пороков развития [49].

4. Циркадные особенности колебаний концентраций кардиальных тропонинов

Циркадная вариация концентраций характерна для большинства анализов. Наибольшая выраженность суточных колебаний наблюдается в уровнях гормональных показателей и субстанций метаболизма, на которые эти гормоны оказывают свое влияние. В нескольких работах показано наличие циркадной колебания концентрации тропонинов, на основании которых сложилось мнение, что их нужно учитывать при установке значений 99-го перцентиля, и дельты прироста концентрации тропонинов у пациентов, доставленных в отделение неотложной помощи с подозрением на острый инфаркт миокарда [50]. Эта необходимость обусловлена тем, что используемые ранние алгоритмы диагностики ишемии миокарда основаны на учете очень низких концентраций тропонинов [2, 3] и даже их незначительные изменения ввиду циркадных особенностей могут привести к ложноположительной или ложноотрицательной интерпретации результатов анализа.

Недавно было показано, что тропонин T, определяемый высокочувствительным методом (Roche Diagnostics), имеет суточную колебанию концентраций: максимальные уровни высокочувствительного тропонина T определяются в утренние часы (8:00), затем наблюдается их снижение и достигает минимальных значений примерно к 20:00, после чего опять начинается плавный прирост концентрации, которая опять достигнет максимума утром. Средние значения утром и вечером составили 16,2 нг/л и 12,1 нг/л. Авторы считают, что суточный ритм высвобождения тропонинов (по данным высокочувствительных методов) следует учитывать для целей скрининга [51].

В некоторых случаях циркадные особенности тропонинов способны повлиять на диагностическую точность для ОИМ. Так, van der Linden N. (2016) оценил суточное колебание концентраций

hs-TnT и hs-TnI у пожилой пациентки с тяжелой хронической почечной недостаточностью (СКФ = 14 мл/мин). Концентрация сердечного тропонина T в сыворотки крови была хронически повышена в течение многих лет при отсутствии острых коронарных событий, что подчеркивает роль почек в элиминации тропонинов. Изменения уровней тропонина T в течение суток соответствовали предыдущему исследованию с пиковыми концентрациями утром и постепенным снижением к вечеру. Максимальные колебания концентраций тропонина T в течение суток составили 50,9 нг/л, а в течение одного часа – до 20 нг/мл. Одночасовые дельта-изменения уровней тропонина T несколько раз в день превысили дельта-значения в разработанных одночасовых и трехчасовых алгоритмах диагностики ОИМ. Иными словами, в данном случае циркадные колебания концентраций тропонина T имитировали кинетику тропонина T, характерную для ОИМ, что могло бы привести к гипердиагностике [52].

Работы, посвященные циркадным особенностям, немногочисленны и есть необходимость дальнейшего изучения, особенно, для современных высоко- и ультрачувствительных тест-систем. При установлении значимых влияний это следует отразить в диагностических алгоритмах ОИМ. При окончательном подтверждении того факта, что утренние значения тропонинов выше вечерних, для тех пациентов, которые будут поступать утром с подозрением на ОИМ следует использовать более высокие значения отсечки (99 перцентиля). Так, например, на данный момент циркадные особенности подробно изучены и с успехом применяются для ряда гормональных показателей в эндокринологии.

Суточная вариабельность концентраций, характерная для сердечного тропонина T соответствует циркадной организации кардиоваскулярной системы и системы гемостаза. Показано, что частота сердечных сокращений, артериальное давление, сосудистое сопротивление, протромботическая тенденция, агрегационная способность тромбоцитов, активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, активность симпатoadреналовой системы, уровни катехоламинов и кортизола повышаются в утренние часы, что эволюционно сложилось и необходимо для нормального функционирования в период бодрствования. Однако это имеет важные последствия для патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний: частота сердечно-сосудистых катастроф достоверно выше в утренние часы. Максимальное число случаев ОИМ приходится на утренне-дневной временной промежуток (8:00–12:00). Было обнаружено, что у пациентов, поступающих в утренние часы, размер очага ОИМ выше по сравнению с поступившими в вечерне-ночное время, что связывают с более сильной активностью симпатoadреналовой системы [53, 54].

Заключение

Принимая во внимание все вышесказанное можно сделать вывод, что концентрация кардиальных тропонинов в определенный момент времени при взятии крови у пациента зависит от многих метаболических особенностей (высвобождения, циркуляции, расщепления и удаления, циркадных особенностей). Это необходимо понимать для того, чтобы использовать быстрые алгоритмы диагностики и исключения острого инфаркта миокарда, которые основаны на незначительных приростах концентрации (нескольких нг/л) в течение первых часов. Стоит понимать, что некоторые из вышеперечисленных факторов могут привести к искажению результата, в связи чем, необходимы дополнительные фундаментальные исследования метаболических особенностей кардиальных тропонинов для улучшения диагностического процесса. По данным проведенного литературного обзора, значимо-влияющими особенностями, которые могут привести к диагностическим ошибкам, следует считать высвобождение тропонинов при стрессе, транзиторной ишемии и процессах апоптоза кардиомиоцитов; нарушенную ренальную элиминацию, которая может завязать концентрацию тропонинов в отсутствии

повреждения кардиомиоцитов; а также циркадные особенности. Дальнейшее изучение особенностей циркуляции тропонинов в кровотоке, продолжительность жизни тропониновых важны для разработки новых тест-систем (например, создание антител к тем тропониновым фрагментам, которые раньше всего появляются в крови при инфаркте миокарда и отличаются наибольшей продолжительностью жизни при определенных условиях). Определение тропонинов в других биологических жидкостях (перикардиальной, спинномозговой, амниотической, моче и ротовой жидкости) открывает новые вопросы и перспективы.

Конфликт интересов

А.М. Чаулин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.С. Карслян заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Григорьева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.А. Нурбалтаева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.В. Дупляков заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы статьи заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Чаулин Алексей Михайлович, врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», ассистент кафедры гистологии и эмбриологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация;

Карслян Лиля Степановна, кандидат медицинских наук, заведующая клинко-диагностической лабораторией Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация;

Григорьева Екатерина Владимировна, врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, Российская Федерация;

Нурбалтаева Дона Адылбековна, врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, Российская Федерация;

Дупляков Дмитрий Викторович, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», профессор кафедры кардиологии

Author Information Form

Chaulin Aleksey M., MD, pathologist at the Clinical and Diagnostic Laboratory, Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russian Federation; lecturer assistant at the Department of Histology and Embryology, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation;

Karslyan Lilia S., PhD, Head of the Clinical and Diagnostic Laboratory, Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russian Federation; Associate Professor at the Department of Basic and Clinical Biochemistry, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation;

Grigorieva Ekaterina V., MD, pathologist at the Clinical and Diagnostic Laboratory, Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russian Federation;

Nurbaltaeva Dona A., MD, pathologist at the Clinical and Diagnostic Laboratory, Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russian Federation;

Duplyakov Dmitrii V., PhD, Director Deputy for Medical Issues, Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russian Federation; Professor at the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation.

и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация.

Вклад авторов в статью

ЧАМ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

КЛС – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ГЕВ – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

НДА – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ДВД – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Author Contribution Statement

ChAM – contribution to the concept and design of the study, data collection and analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

KLS – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

GEV – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

NDA – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

DVD – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Jaffe A.S. Troponin – past, present, and future. *Curr. Probl. Cardiol.* 2012; 37 (6): 209-228. doi: 10.1016/j.cprcardiol.2012.02.002
- Westermann D., Neumann J.T., Sorensen N.A., 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
- Вельков В.В. Новые международные критерии инфаркта миокарда и высокочувствительные тропонины: новые возможности и новые проблемы. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2014; 59 (1): 43-53.
- Jaffe A.S., Wu A.H.B. Troponin Release – Reversible or Irreversible Injury? Should We Care? *Clin. Chem.* 2012; 58(1): 1148-1150. DOI: 10.1373/clinchem.2011.173070
- Bergmann O., Bhardwaj R.D., Bernard S., Zdunek S., Barnabe-Heider F., Walsh S. et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science.* 2009; 324 (5923): 98-102. doi: 10.1126/science.1164680
- White H.D. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57 (24): 2406-2408. doi:10.1016/j.jacc.2011.01.029
- Bergmann O., Zdunek S., Frisen J., Bernard S., Druid H., Jovinge S. Cardiomyocyte renewal in humans. *Circulation Research.* 2012; 110 (1): e17-8. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.259598
- Eschenhagen T., Bolli R., Braun T., Field L.J., Fleischmann B.K., Frisen J. et al. Cardiomyocyte Regeneration: A Consensus Statement. *Circulation.* 2017; 136 (7): 680-686. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029343
- Докшин П.М., Карпов А.А., Эйвазова Ш.Д., Пузанов М.В., Костарева А.А., Галагудза М.М., Малашичева А.Б. Активация стволовых клеток сердца при инфаркте миокарда. *Цитология.* 2018; 60 (2): 81-88. doi: 10.1134/S1990519X18030045
- Waring C.D., Vicinanza C., Papalamprou A., Smith A.J., Purushothaman S., Goldspink D.F., et al. The adult heart responds to increased workload with physiologic hypertrophy, cardiac stem cell activation, and new myocyte formation. *Eur Heart J.* 2014; 35 (39): 2722-2731. doi: 10.1093/eurheartj/ehs338
- Rovira M., Borrás D.M., Marques I.J., Puig C., Planas J.V. Physiological Responses to Swimming-Induced Exercise in the Adult Zebrafish Regenerating Heart. *Frontiers in Physiology.* 2018; 9: 1362. doi: 10.3389/fphys.2018.01362
- Narula J., Haider N., Virmani R., DiSalvo T.G., Kolodgie F.D., Hajjar R.J., et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 1996; 335 (16): 1182-1189. doi: 10.1056/NEJM199610173351603
- Kyrylkova K., Kyryachenko S., Leid M., Kiousi C. Detection of apoptosis by TUNEL assay. *Methods Mol Biol.* 2012; 887: 41-47. doi: 10.1007/978-1-61779-860-3_5
- Амельчугова О.С., Салмина А.Б., Цуканов В.В., Михуткина С.В. применение метода TUNEL для детекции апоптоза в слизистой оболочке желудка. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2007; 72 (5): 11-13.
- Weil B.R., Young R.F., Shen X., Suzuki G., Qu J., Malhotra S., Canty J.M.Jr. Brief myocardial ischemia produces cardiac troponin I release and focal myocyte apoptosis in the absence of pathological infarction in swine. *JACC Basic Transl Sci.* 2017; 2 (2): 105-114. doi: 10.1016/j.jacpts.2017.01.006
- Cheng W., Li B., Kajstura J., Li P., Wolin M.S., Sonnenblick E.H. et al. Stretch-induced programmed myocyte cell death. *The Journal of Clinical Investigation.* 1995; 96 (5): 2247-2259. doi: 10.1172/JCI118280
- Singh K., Communal C., Sawyer D.B., Colucci W.S. Adrenergic regulation of myocardial apoptosis. *Cardiovasc Res.* 2000; 45 (3): 713-719. https://doi.org/10.1016/S0008-6363(99)00370-3
- Singh K., Xiao L., Remondino A., Sawyer D.B., Colucci W.S. Adrenergic regulation of cardiac myocyte apoptosis. *Journal of Cellular Physiology.* 2001; 189 (3): 257-265. doi: 10.1002/jcp.10024
- Xiao R.P., Tomhave E.D., Wang D.J., Ji X., Boluyt M.O., Cheng H., et al. Age-associated reductions in cardiac beta1- and beta2-adrenergic responses without changes in inhibitory G proteins or receptor kinases. *The Journal of Clinical Investigations.* 1998; 101 (6): 1273-1282. doi: 10.1172/JCI1335
- Manjunath L., Yeluru A., Rodriguez F. 27-Year-Old Man with a Positive Troponin: A Case Report. *Cardiology and Therapy.* 2018; 7 (2): 197-204. doi: 10.1007/s40119-018-0120-3
- 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): 2906-2916. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.029

22. Ni L., Wehrens X.H.T. Cardiac troponin I-more than a biomarker for myocardial ischemia? *Annals of Translational Medicine*. 2018; 6 (1): S17. doi: 10.21037/atm.2018.09.07
23. Adams J.E. 3rd., Bodor G.S., Davila-Roman V.G., Delmez J.A., Apple F.S., Ladenson J.H., Jaffe A.S. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation*. 1993; 88 (1): 101-106. doi: 10.1161/01.CIR.88.1.101
24. Schwartz P., Piper H.M., Spahr R., Spieckermann P.G. Ultrastructure of cultured adult myocardial cells during anoxia and reoxygenation. *Am J Pathol*. 1984; 115 (3): 349-361.
25. Hickman P.E., Potter J.M., Aroney C., Koerbin G., Southcott E., Wu A.H.B., Roberts M.S. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clinica Chimica Acta*. 2010; 411: 318-323. doi:10.1016/j.cca.2009.12.009
26. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера. Т. 2. Биоэнергетика и метаболизм. М.: Бином; 2011. 694 с.
27. Fonarow G.C., Adams K.F., Abraham W.T., Yancy C.W., Boscardia W.J. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure. Classification and regression tree analysis. *JAMA*. 2005; 293 (5): 572-580. doi:10.1001/jama.293.5.572
28. Hessel M.H.M., Atsma D.E., van der Valk E.J.M., Bax W.H., Schalij M.J., van der Laars A. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Eur J Physiol*. 2008; 455 (4): 979-986. doi:10.1007/s00424-007-0354-8
29. Feng J., Schaus B.J., Fallavollita J.A., Lee T.-C., Canty Jr J.M.Jr. Preload Induces Troponin I Degradation Independently of Myocardial Ischemia. *Circulation*. 2001; 103 (16): 2035-2037. doi: 10.1161/01.CIR.103.16.2035
30. O'Hanlon R., Wilson M., Wage R., Smith G., Alpendurada F.D. et al. Troponin release following endurance exercise: is inflammation the cause? a cardiovascular magnetic resonance study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2010; 12 (1): 38. doi:10.1186/1532-429X-12-38
31. Mingels A., Jacobs L., Michielsen E., Swaanenburg J., Wodzig W., van Dieijen-Visser M. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clin Chem*. 2009; 55 (1): 101-108. doi: 10.1373/clinchem.2008.106427
32. Scherr J., Braun S., Schuster T., Hartmann C., Moehlenkamp S., Wolfarth B., Pressler A., Halle M. 72-h kinetics of high-sensitive troponin T and inflammatory markers after marathon. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2011; 43 (10): 1819-1827. doi: 10.1249/MSS.0b013e31821b12eb
33. French J.K., White H.D. Clinical implications of the new definition of myocardial infarction. *Heart*. 2004; 90 (1): 99-106. doi: http://dx.doi.org/10.1136/heart.90.1.99
34. Lazzarino A.I., 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
35. Katus H.A., Remppis A., Looser S., Hallermeier K., Scheffold T., Kubler W. Enzyme linked immune assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol*. 1989; 21 (12): 1349-1353. doi:10.1016/0022-2828(89)90680-9
36. Katrukha I.A., Kogan A. E., Vylegzhanina A.V., Serebryakova M.V. Koshkina E.V., Bereznikova A.V., Katrukha A.G. Thrombin-mediated degradation of human cardiac troponin T. *Clin Chem*. 2017; 63 (6): 1094-1100. doi: 10.1373/clinchem.2016.266635
37. Katrukha I.A., Kogan A.E., Vylegzhanina A.V., Kharitonov A.V., Tamm N.N., Filatov V.L. et al. Full-size cardiac troponin I and its proteolytic fragments in blood of patients with acute myocardial infarction: antibody selection for assay development. *Clin Chem*. 2018; 64 (7): 1104-1112. doi: 10.1373/clinchem.2017.286211
38. Zahran S., Figueiredo V.P., Graham M.M., Schulz R., Hwang P.M. Proteolytic digestion of serum cardiac troponin I as marker of ischemic severity. *JALM*; 2018. doi:10.7939/R30K26R76
39. Dubin R.F., Li Y., He J., Jaar B.G., Kallem R., Lash J.P. et al. 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
40. Ahmadi F., Dolatkhani F., Lessan-Pezeshki M., Mahdavi-Mazdeh M., Abbasi M.R. Mohebi-Nejad A. Cardiac troponins in patients with chronic kidney disease and kidney transplant recipients without acute cardiac symptoms. *Iran J Kidney Dis*. 2014; 8 (1): 31-36.
41. Ziebig R., Lun A., Hoher 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
42. Ellis K., Dreisbach A.W., Lertora J. Plasma elimination of cardiac troponin I in end-stage renal disease. *South Med J*. 2001; 94 (10): 993-996.
43. 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 (3): 62-64. doi:10.22514/SV133.062017.13
44. Kavsak P.A., Worster A., Shortt C., Ma J., Clayton N., Sherbino J. et al. Performance of high-sensitivity cardiac troponin in the emergency department for myocardial infarction and a composite cardiac outcome across different estimated glomerular filtration rates. *Clinica Chimica Acta*. 2018; 479: 166-170. doi: 10.1016/j.cca.2018.01.034.
45. Mishra V., Patil R., Khanna V., Tripathi A., Singh V., Pandey S., Chaurasia A. Evaluation of salivary cardiac troponin I as potential marker for detection of acute myocardial infarction. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2018; 12 (7): 44-47. doi: 10.7860/JCDR/2018/32109.11791
46. 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 (S4): 13-14.
47. 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): 226-232. doi: 10.1016/j.legalmed.2011.05.002
48. Chen J.H., Inamori-Kawamoto O., Michiue T., Ikeda S., Ishikawa T., Maeda H. Cardiac biomarkers in blood, and pericardial and cerebrospinal fluids of forensic autopsy cases: A reassessment with special regard to postmortem interval; *Leg Med (Tokyo)*. 2015; 17 (5): 343-350. doi: 10.1016/j.legalmed.2015.03.007
49. Stefanovic V., Loukovaara M. Amniotic fluid cardiac troponin T in pathological pregnancies with evidence of chronic fetal hypoxia. *Croat Med J*. 2005; 46 (5): 801-807.
50. Aakre K.M., Roraas T., Petersen P.H., Svarstad E., Sellevoll H., Skadberg O., et al. Weekly and 90-minute biological variations in cardiac troponin T and cardiac troponin I in hemodialysis patients and healthy controls. *Clin Chem*. 2014; 60 (6): 838-847. doi: 10.1373/clinchem.2013.216978
51. Klinkenberg L.J.J., Wildi K., van der Linden N., Kouw I.W.K., Niens M., Twerenbold R. et al. Diurnal rhythm of cardiac troponin: consequences for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 2016; 62 (12): 1602-1611. doi: 10.1373/clinchem.2016.257485
52. van der Linden N., Cornelis T., Klinkenberg L.J.J., Kimenai D.M., Hilderink J.M., Litjens E.J.R. Strong diurnal rhythm of troponin T, but not troponin I, in a patient with renal dysfunction. *International journal of cardiology*. 2016; 221: 287-288. http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.268
53. Снежицкий В.А., Побиванцева Н.Ф. Циркадные ритмы в кардиологической практике. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2013; 3: 9-13.
54. Зенина О.Ю., Макарова И.И., Игнатова Ю.П., Аксенова А.В. Хронофизиология и хронопатология сердечно-сосудистой системы (обзор литературы). *Экология человека*. 2017; 1: 25-33.

REFERENCES

- Jaffe A.S. Troponin – past, present, and future. *Curr. Probl. Cardiol.* 2012; 37 (6): 209-228. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2012.02.002
- Westermann D., Neumann J.T., Sorensen N.A., 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
- Velkov V.V. The new international criteria of cardiac infarction and highly sensitive troponins: new possibilities and new problems. *Klinicheskaia laboratornaia diagnostika* 2014; (1): 43-53. (in Russian)
- Jaffe A.S., Wu A.H.B. Troponin Release – Reversible or Irreversible Injury? Should We Care? *Clin. Chem.* 2012; 58(1): 1148-1150. DOI: 10.1373/clinchem.2011.173070
- Bergmann O., Bhardwaj R.D., Bernard S., Zdunek S., Barnabe-Heider F., Walsh S. et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science.* 2009; 324 (5923): 98-102. doi: 10.1126/science.1164680
- White H.D. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57 (24): 2406-2408. doi:10.1016/j.jacc.2011.01.029
- Bergmann O., Zdunek S., Frisen J., Bernard S., Druid H., Jovinge S. Cardiomyocyte renewal in humans. *Circulation Research.* 2012; 110 (1): e17-8. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.259598
- Eschenhagen T., Bolli R., Braun T., Field L.J., Fleischmann B.K., Frisen J. et al. Cardiomyocyte Regeneration: A Consensus Statement. *Circulation.* 2017; 136 (7): 680-686. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029343
- Docshin P.M., Karpov A.A., Eyvazova Sh.D., Puzanov M.V., Kostareva A.A., Galagudza M.M., Malashicheva A.B. Activation of cardiac stem cells in myocardial infarction. *Tsitologiya.* 2018; 60 (2): 81-88. (in Russian). doi: 10.1134/S1990519X18030045
- Waring C.D., Vicinanza C., Papalamprou A., Smith A.J., Purushothaman S., Goldspink D.F., et al. The adult heart responds to increased workload with physiologic hypertrophy, cardiac stem cell activation, and new myocyte formation. *Eur Heart J.* 2014; 35 (39): 2722-2731. doi: 10.1093/eurheartj/ehs338
- Rovira M., Borrás D.M., Marques I.J., Puig C., Planas J.V. Physiological Responses to Swimming-Induced Exercise in the Adult Zebrafish Regenerating Heart. *Frontiers in Physiology.* 2018; 9: 1362. doi: 10.3389/fphys.2018.01362
- Narula J., Haider N., Virmani R., DiSalvo T.G., Kolodgie F.D., Hajjar R.J., et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 1996; 335 (16): 1182-1189. doi: 10.1056/NEJM199610173351603
- Kyrylkova K., Kyryachenko S., Leid M., Kioussi C. Detection of apoptosis by TUNEL assay. *Methods Mol Biol.* 2012; 887: 41-47. doi: 10.1007/978-1-61779-860-3_5
- Amelchugova O.S., Salmina A.B., Tsukanov V.V., Mihutkina S.V. TUNEL method application in gastric mucosa apoptosis detection. *Siberian Medical Journal (Irkutsk).* 2007; 72 (5): 11-13. (In Russian)
- Weil B.R., Young R.F., Shen X., Suzuki G., Qu J., Malhotra S., Carty J.M.Jr. Brief myocardial ischemia produces cardiac troponin I release and focal myocyte apoptosis in the absence of pathological infarction in swine. *JACC Basic Transl Sci.* 2017; 2 (2): 105-114. doi: 10.1016/j.jacbs.2017.01.006
- Cheng W., Li B., Kajstura J., Li P., Wolin M.S., Sonnenblick E.H. et al. Stretch-induced programmed myocyte cell death. *The Journal of Clinical Investigation.* 1995; 96 (5): 2247-2259. doi: 10.1172/JCI118280
- Singh K., Communal C., Sawyer D.B., Colucci W.S. Adrenergic regulation of myocardial apoptosis. *Cardiovasc Res.* 2000; 45 (3): 713-719. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(99\)00370-3](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(99)00370-3)
- Singh K., Xiao L., Remondino A., Sawyer D.B., Colucci W.S. Adrenergic regulation of cardiac myocyte apoptosis. *Journal of Cellular Physiology.* 2001; 189 (3): 257-265. doi: 10.1002/jcp.10024
- Xiao R.P., Tomhave E.D., Wang D.J., Ji X., Boluyt M.O., Cheng H., et al. Age-associated reductions in cardiac beta1- and beta2-adrenergic responses without changes in inhibitory G proteins or receptor kinases. *The Journal of Clinical Investigations.* 1998; 101 (6): 1273-1282. doi: 10.1172/JCI1335
- Manjunath L., Yeluru A., Rodriguez F. 27-Year-Old Man with a Positive Troponin: A Case Report. *Cardiology and Therapy.* 2018; 7 (2): 197-204. doi: 10.1007/s40119-018-0120-3
- Weil B.R., Suzuki G., Young R.F., Iyer V., Carty J.M.Jr. 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
- Ni L., Wehrens X.H.T. Cardiac troponin I—more than a biomarker for myocardial ischemia? *Annals of Translational Medicine.* 2018; 6 (1): S17. doi: 10.21037/atm.2018.09.07
- Adams J.E 3rd., Bodor G.S., Davila-Roman V.G., Delmez J.A., Apple F.S., Ladenson J.H., Jaffe A.S. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation.* 1993; 88 (1): 101-106. doi: 10.1161/01.CIR.88.1.101
- Schwartz P., Piper H.M., Spahr R., Spieckermann P.G. Ultrastructure of cultured adult myocardial cells during anoxia and reoxygenation. *Am J Pathol.* 1984; 115 (3): 349-361.
- Hickman P.E., Potter J.M., Aroney C., Koerbin G., Southcott E., Wu A.H.B., Roberts M.S. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clinica Chimica Acta.* 2010; 411: 318-323. doi:10.1016/j.cca.2009.12.009
- Nelson D., Cox M. *Lehninger Principles of Biochemistry.* Vol. 2. Bioenergetics and metabolism. M.: Binom; 2011. 694 p. (in Russian)
- Fonarow G.C., Adams K.F., Abraham W.T., Yancy C.W., Boscardia W.J. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure. Classification and regression tree analysis. *JAMA.* 2005; 293 (5): 572-580. doi:10.1001/jama.293.5.572
- Hessel M.H.M., Atsma D.E., van der Valk E.J.M., Bax W.H., Schalij M.J., van der Laars A. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Eur J Physiol.* 2008; 455 (4): 979-986. doi:10.1007/s00424-007-0354-8
- Feng J., Schaus B.J., Fallavollita J.A., Lee T.-C., Cartyjr J.M.Jr. Preload Induces Troponin I Degradation Independently of Myocardial Ischemia. *Circulation.* 2001; 103 (16): 2035-2037. doi: 10.1161/01.CIR.103.16.2035
- O'Hanlon R., Wilson M., Wage R., Smith G., Alpendurada F.D. et al. Troponin release following endurance exercise: is inflammation the cause? a cardiovascular magnetic resonance study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2010; 12 (1): 38. doi:10.1186/1532-429X-12-38
- Mingels A., Jacobs L., Michielsen E., Swaanenburg J., Wodzig W., van Diejen-Visser M. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clin Chem.* 2009; 55 (1): 101-108. doi: 10.1373/clinchem.2008.106427
- Scherr J., Braun S., Schuster T., Hartmann C., Moehlenkamp S., Wolfarth B., Pressler A., Halle M. 72-h kinetics of high-sensitive troponin T and inflammatory markers after marathon. *Medicine and Science in Sports and Exercise.* 2011; 43 (10): 1819-1827. doi: 10.1249/MSS.0b013e31821b12eb
- French J.K., White H.D. Clinical implications of the new definition of myocardial infarction. *Heart.* 2004; 90 (1): 99-106. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/heart.90.1.99>
- Lazzarino A.I., 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
- Katus H.A., Remppis A., Looser S., Hallermeier K., Scheffold T., Kubler W. Enzyme linked immune assay of cardiac

troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol.* 1989; 21 (12): 1349-1353. doi:10.1016/0022-2828(89)90680-9

36. Katrukha I.A., Kogan A. E., Vylegzhanina A.V., Serebryakova M.V. Koshkina E.V., Bereznikova A.V., Katrukha A.G. Thrombin-mediated degradation of human cardiac troponin T. *Clin Chem.* 2017; 63 (6): 1094-1100. doi: 10.1373/clinchem.2016.266635

37. Katrukha I.A., Kogan A.E., Vylegzhanina A.V., Kharitonov A.V., Tamm N.N., Filatov V.L. et al. Full-size cardiac troponin I and its proteolytic fragments in blood of patients with acute myocardial infarction: antibody selection for assay development. *Clin Chem.* 2018; 64 (7): 1104-1112. doi: 10.1373/clinchem.2017.286211

38. Zahran S., Figueiredo V.P., Graham M.M., Schulz R., Hwang P.M. Proteolytic digestion of serum cardiac troponin I as marker of ischemic severity. *JALM;* 2018. doi:10.7939/R30K26R76

39. Dubin R.F., Li Y., He J., Jaar B.G., Kallem R., Lash J.P. et al. 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

40. Ahmadi F., Dolatkhan F., Lessan-Pezeshki M., Mahdavi-Mazdeh M., Abbasi M.R. Mohebi-Nejad A. Cardiac troponins in patients with chronic kidney disease and kidney transplant recipients without acute cardiac symptoms. *Iran J Kidney Dis.* 2014; 8 (1): 31-36.

41. Ziebig R., Lun A., Hocher 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

42. Ellis K., Dreisbach A.W., Lertora J. Plasma elimination of cardiac troponin I in end-stage renal disease. *South Med J.* 2001; 94 (10): 993-996.

43. 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 (3): 62-64. doi:10.22514/SV133.062017.13

44. Kavsak P.A., Worster A., Shortt C., Ma J., Clayton N., Sherbino J. et al. Performance of high-sensitivity cardiac troponin in the emergency department for myocardial infarction and a composite cardiac outcome across different estimated glomerular filtration rates. *Clinica Chimica Acta.* 2018; 479: 166-170. doi: 10.1016/j.cca.2018.01.034.

45. Mishra V., Patil R., Khanna V., Tripathi A., Singh V., Pandey S., Chaurasia A. Evaluation of salivary cardiac

troponin I as potential marker for detection of acute myocardial infarction. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2018; 12 (7): 44-47. doi: 10.7860/JCDR/2018/32109.11791

46. 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 zaboolevaniy.* 2017; 6 (S4): 13-14. (in Russian)

47. 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): 226-232. doi: 10.1016/j.legalmed.2011.05.002

48. Chen J.H., Inamori-Kawamoto O., Michiue T., Ikeda S., Ishikawa T., Maeda H. Cardiac biomarkers in blood, and pericardial and cerebrospinal fluids of forensic autopsy cases: A reassessment with special regard to postmortem interval; *Leg Med (Tokyo).* 2015; 17 (5): 343-350. doi: 10.1016/j.legalmed.2015.03.007

49. Stefanovic V., Loukovaara M. Amniotic fluid cardiac troponin T in pathological pregnancies with evidence of chronic fetal hypoxia. *Croat Med J.* 2005; 46 (5): 801-807.

50. Aakre K.M., Roraas T., Petersen P.H., Svarstad E., Sellevoll H., Skadberg O., et al. Weekly and 90-minute biological variations in cardiac troponin T and cardiac troponin I in hemodialysis patients and healthy controls. *Clin Chem.* 2014; 60 (6): 838-847. doi: 10.1373/clinchem.2013.216978

51. Klinkenberg L.J.J., Wildi K., van der Linden N., Kouw I.W.K., Niens M., Twerenbold R. et al. Diurnal rhythm of cardiac troponin: consequences for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem.* 2016; 62 (12): 1602-1611. doi: 10.1373/clinchem.2016.257485

52. van der Linden N., Cornelis T., Klinkenberg L.J.J., Kimenai D.M., Hilderink J.M., Litjens E.J.R. Strong diurnal rhythm of troponin T, but not troponin I, in a patient with renal dysfunction. *International journal of cardiology.* 2016; 221: 287-288. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.268>

53. Snezhitskiy VA, Pobivantseva NF. Circadian rhythms in cardiological practice. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2013; 3: 9-13 (In Russian)

54. Zenina O.Yu., Makarova I.I., Ignatova Yu.P., Aksenova A.V. Chronophysiology and Chronopathology of Cardiovascular System (Literature Review). *Ekologiya cheloveka (Human Ecology).* 2016, 1: 25-33 (In Russian)

Для цитирования: А.М. Чаулин, Л.С. Карслян, Е.В. Григорьева, Д.А. Нурбалтаева, Д.В. Дупляков. Особенности метаболизма сердечных тропонинов (обзор литературы). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2019; 8 (4): 103-115. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115

To cite: A.M. Chaulin, L.S. Karslyan, E.V. Grigorieva, D.A. Nurbaltaeva, D.V. Duplyakov. *Metabolism of cardiac troponins (literature review). Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019; 8 (4): 103-115. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115