

## Концентрация высокочувствительного тропонина I в ротовой жидкости у пациентов с острым инфарктом миокарда: пилотное исследование

Чаулин А. М.<sup>1,2</sup>, Дуплякова П. Д.<sup>2</sup>, Бикбаева Г. Р.<sup>1</sup>, Тухбатова А. А.<sup>1</sup>, Григорьева Е. В.<sup>1</sup>, Дупляков Д. В.<sup>1,2</sup>

**Цель.** Оценка возможности использования ротовой жидкости в качестве неинвазивного диагностического материала у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ).

**Материал и методы.** В пилотное одноцентровое проспективное исследование включены 47 пациентов с подтвержденным диагнозом ИМ, среди которых было 33 мужчины (71%) и 14 женщин (29%), средний возраст составил 61,72±12,09 лет. Всем пациентам была успешно проведена реперфузионная терапия. Группу контроля составили 15 человек, у которых ИМ не подтвердился. Пациентам параллельно определяли концентрацию высокочувствительного тропонина I (вч-ТнI) в сыворотке крови и ротовой жидкости. Метод определения — иммунохемилюминесцентный ферментативный анализ (CLEIA) на автоматическом анализаторе PATHFAST (LSI Medience Corporation). Умеренночувствительный тропонин I (уч-ТнI) определяли в сыворотке крови на автоматическом иммунохимическом анализаторе Access 2 (Beckman Coulter, США). Биохимические параметры (общий билирубин, креатинин, глюкоза, ревматоидный фактор, щелочная фосфатаза и другие) определяли на автоматическом анализаторе Fuguo CA-400 (Япония).

**Результаты.** Уровни вч-ТнI у пациентов с ИМ были достоверно выше, чем у здоровых пациентов как в сыворотке крови (8,73±1,17 нг/мл vs 0,012±0,03 нг/мл,  $p<0,001$ ), так и в ротовой жидкости (0,41±0,11 нг/мл vs 0,004±0,001 нг/мл,  $p<0,001$ ). Кроме того, у пациентов с ИМ между концентрацией вч-ТнI в сыворотке крови и ротовой жидкостью отмечена умеренная корреляция ( $r=0,319$ ;  $p<0,05$ ).

Уровни вч-ТнI в сыворотке крови у пациентов с ИМ с зубцом Q ( $n=33$ ) и без зубца Q ( $n=14$ ) составили — 10,11±1,53 нг/мл vs 5,48±1,29 нг/мл, соответственно ( $p=0,025$ ). Концентрации вч-ТнI в ротовой жидкости у пациентов с ИМ с зубцом Q ( $n=33$ ) и без зубца Q ( $n=14$ ) составили — 0,42±0,14 нг/мл vs 0,40±0,16 нг/мл, соответственно ( $p=0,925$ ).

Уровень вч-ТнI в сыворотке крови при передней локализации ( $n=19$ ) составил 8,92±2,06 нг/мл vs 8,91±1,81 нг/мл при задней ( $n=23$ ) ( $p=0,997$ ). Концентрация вч-ТнI в ротовой жидкости — 0,21±0,06 нг/мл vs 0,57±0,21 нг/мл, соответственно, при передней и задней локализации ( $p=0,107$ ).

Концентрации вч-ТнI в ротовой жидкости у пациентов с ИМ при использовании обычных пластиковых пробирок ( $n=26$ ) и специальных микропробирок Sarstedt ( $n=21$ ) составили — 0,56±0,19 нг/мл и 0,22±0,10 нг/мл, соответственно ( $p=0,12$ ).

**Заключение.** Проведенное пилотное исследование доказало возможность обнаружения вч-ТнI в ротовой жидкости у пациентов с доказанным ИМ. Между уровнем вч-ТнI в сыворотке крови и ротовой жидкости присутствует умеренная корреляционная связь, что может быть обусловлено особенностями преаналитического этапа или состоянием слизистой оболочки полости рта.

Необходимо проведение дальнейших исследований для определения референсных значений данного показателя в ротовой жидкости при ИМ.

**Ключевые слова:** высокочувствительный тропонин I, инфаркт миокарда, неинвазивная диагностика, ротовая жидкость.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.

Чаулин А. М.\* — врач клинической лабораторной диагностики клиничко-диагностической лаборатории; ассистент кафедры гистологии и эмбриологии, ORCID: 0000-0002-2712-0227, Дуплякова П. Д. — ординатор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-2773-1682, Бикбаева Г. Р. — врач-кардиолог кардиологического отделения № 5, ORCID: 0000-0002-6725-7180, Тухбатова А. А. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением № 5, ORCID: 0000-0002-8061-6766, Григорьева Е. В. — врач клинической лабораторной диагностики клиничко-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0002-5146-1566, Дупляков Д. В. — д.м.н., зам. главного врача по медицинской части; профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
alekseymichailovich22976@gmail.com

вч-ТнI — высокочувствительный тропонин I, ИМ — инфаркт миокарда, уч-ТнI — умеренночувствительный тропонин I, ХБП — хроническая болезнь почек.

**Рукопись получена** 30.03.2020

**Рецензия получена** 24.04.2020

**Принята к публикации** 30.04.2020



**Для цитирования:** Чаулин А. М., Дуплякова П. Д., Бикбаева Г. Р., Тухбатова А. А., Григорьева Е. В., Дупляков Д. В. Концентрация высокочувствительного тропонина I в ротовой жидкости у пациентов с острым инфарктом миокарда: пилотное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3814. doi:10.15829/1560-4071-2020-3814

## Concentration of high-sensitivity cardiac troponin I in the oral fluid in patients with acute myocardial infarction: a pilot study

Chaulin A. M.<sup>1,2</sup>, Duplyakova P. D.<sup>2</sup>, Bikbaeva G. R.<sup>1</sup>, Tukhatova A. A.<sup>1</sup>, Grigorieva E. V.<sup>1</sup>, Duplyakov D. V.<sup>1,2</sup>

**Aim.** To assess the potential of using oral fluid as a non-invasive diagnostic material in patients with myocardial infarction (MI).

**Material and methods.** The pilot, single-center, prospective study included 47 patients with documented MI, among whom there were 33 men (71%) and 14 women (29%) (mean age, 61,72±12,09 years). All patients successfully treated with reperfusion therapy. The control group consisted of 15 people in

whom MI was not confirmed. The concentration of high-sensitivity cardiac troponin I (hs-cTnI) in blood and oral fluid was determined using chemiluminescence enzyme immunoassay (CLEIA) on a PATHFAST analyzer (LSI Medience Corporation). Medium sensitivity cardiac troponin I (ms-cTnI) was determined in blood using an Access 2 immunoassay system analyzer (Beckman Coulter, USA). Levels of total bilirubin, creatinine, glucose, rheumatoid factor, alkaline

phosphatase and other biochemical parameters were determined on a Furuno CA-400 analyzer (Japan).

**Results.** The levels of hs-cTnI in patients with MI were significantly higher than in healthy patients both in blood ( $8,73 \pm 1,17$  ng/ml vs  $0,012 \pm 0,03$  ng/ml,  $p < 0,001$ ) and oral fluid ( $0,41 \pm 0,11$  ng/ml vs  $0,004 \pm 0,001$  ng/ml,  $p < 0,001$ ). In patients with AMI, there was a moderate correlation between the concentration of hs-cTnI in the serum and the oral fluid ( $r = 0,319$ ;  $p < 0,05$ ).

The serum level of hs-cTnI in patients with Q-wave ( $n = 33$ ) and non-Q-wave ( $n = 14$ ) MI was  $10,11 \pm 1,53$  ng/ml vs  $5,48 \pm 1,29$  ng/ml, respectively ( $p = 0,025$ ). The oral fluid concentration of hs-cTnI in patients with W-wave ( $n = 33$ ) and non-Q-wave ( $n = 14$ ) MI was  $0,42 \pm 0,14$  ng/ml vs  $0,40 \pm 0,16$  ng/ml, respectively ( $p = 0,925$ ).

The serum level of hs-cTnI in anterior MI ( $n = 19$ ) was  $8,92 \pm 2,06$  ng/ml vs  $8,91 \pm 1,81$  ng/ml in posterior one ( $n = 23$ ) ( $p = 0,997$ ). The concentration of hs-cTnI in the oral fluid was  $0,21 \pm 0,06$  ng/ml vs  $0,57 \pm 0,21$  ng/ml, respectively ( $p = 0,107$ ).

The oral fluid concentrations of hs-TnI in patients with MI using conventional plastic tubes ( $n = 26$ ) and special Sarstedt microtubes ( $n = 21$ ) were  $0,56 \pm 0,19$  ng/ml and  $0,22 \pm 0,10$  ng/ml, respectively ( $p = 0,12$ ).

**Conclusion.** This pilot study has proven the possibility of detecting hs-cTnI in the oral fluid of patients with MI. There was a moderate correlation between the level of hs-cTnI in blood serum and oral fluid. Further research is needed to determine the hs-cTnI reference values in the oral fluid of patients with MI.

Ведущими по чувствительности и специфичности биомаркерами повреждения миокарда среди всех известных считаются кардиоспецифические тропонины I и T [1, 2]. Тропонин, обнаружение которого в сыворотке крови ранее считалось ключевым признаком инфаркта миокарда (ИМ), в настоящий момент можно считать нормальным метаболитом, поскольку высокочувствительным методом он определяется в сыворотке крови даже у здоровых лиц [2].

Интерес в изучении диагностических возможностей ротовой жидкости в последнее время проявляют специалисты разных областей — эндокринологи, нефрологи, стоматологи и другие [3, 4]. Слюна человека — динамическая биологическая жидкость, находящаяся в основном в полости рта. Она вырабатывается преимущественно парными крупными слюнными железами (околоушной, подъязычной и подчелюстной), а также, в значительно меньшей степени, мелкими слюнными железами. Следует различать такие понятия, как слюна и ротовая жидкость. Ротовой жидкостью (“смешанная слюна”) следует считать суммарный секрет всех слюнных желез, представителей микрофлоры и продуктов их жизнедеятельности, десневую жидкость, остатки пищи и др., тогда как слюна — секрет непосредственно самих слюнных желез [4, 5]. Ключевая функция ротовой жидкости заключается в обеспечении оптимальной (удовлетворительной) среды для здоровья тканей полости рта, действуя как буферная смазка, поддерживая резервуар ионов, а также в помощи нормальному протеканию начальных этапов пищеварения. Свойство ротовой жидкости, которое делает ее столь ценной для клиницистов, заключается в том, что она в некоторой степени отражает уровни биомаркеров, присутствующих в сыворотке крови, на которые клиницисты опираются при постановке

**Key words:** high-sensitivity cardiac troponin I, myocardial infarction, non-invasive diagnostics, oral fluid.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; <sup>2</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia.

Chaulin A. M.\* ORCID: 0000-0002-2712-0227, Duplyakova P. D. ORCID: 0000-0003-2773-1682, Bikbaeva G. R. ORCID: 0000-0002-6725-7180, Tukhbatova A. A. ORCID: 0000-0002-8061-6766, Grigorieva E. V. ORCID: 0000-0002-5146-1566, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

\*Corresponding author: alekseymichailovich22976@gmail.com

**Received:** 30.03.2020 **Revision Received:** 24.04.2020 **Accepted:** 30.04.2020

**For citation:** 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. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3814. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3814

диагноза. Протеомные исследования выявили более 1 тыс. белков и 19 тыс. уникальных пептидных последовательностей в ротовой жидкости, многие из которых в последнее время являются объектами пристального изучения [3, 6]. Несомненными преимуществами ротовой жидкости в качестве биологического материала перед сывороткой крови можно считать неинвазивность, нетравматический и безболезненный способ получения, отсутствие необходимости в квалифицированном персонале при получении пробы.

Принимая во внимание многочисленные сообщения об успешном использовании ротовой жидкости в диагностике различных заболеваний, мы решили изучить диагностическую ценность высокочувствительного тропонина I (вч-ТнI) в ротовой жидкости у пациентов с ИМ. Для решения этой задачи исследование было разделено на несколько последовательных этапов. На первом этапе исследования, который представлен в данной статье, мы планировали изучить саму возможность обнаружения повышенного уровня вч-ТнI в ротовой жидкости у пациентов с ИМ.

Цель исследования — изучить возможности использования ротовой жидкости в качестве неинвазивного диагностического материала у пациентов с острым ИМ.

### Материал и методы

Пилотное одноцентровое проспективное исследование выполнялось по стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинкской декларации. Пациенты, принимавшие участие в исследовании, подписывали информированное согласие.

Критерии включения в исследование: пациенты любого пола и возраста, подтвержденный диагноз

ИМ (временной промежуток 12-24 ч от момента госпитализации), проведение реваскуляризации миокарда (чрескожное коронарное вмешательство или тромболитическая терапия), добровольное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии не включения в исследование: хроническая болезнь почек (ХБП) и другие патологические состояния, вызывающие некоронарогенное повышение сердечных тропонинов (кардиомиопатии, миокардиты, ложноположительные интерференции гетерофильными антителами, щелочной фосфатазой, билирубином, ревматоидным фактором и другими).

У всех пациентов производили венепункцию антекубитальных вен с целью получения венозной крови. После этого пациентам предлагалось сдать ротовую жидкость путем сплевывания в течение 1-2 мин. При этом часть пациентов собирали ротовую жидкость в обычные пластиковые пробирки, а другая часть в специальные микропробирки Sarstedt (Сарштедт, Германия), предназначенные для сбора слюны. Подобным образом мы решили сравнить диагностическую эффективность при использовании различных типов пробирок.

Биологический материал (кровь и ротовая жидкость) доставлялся в лабораторию для дальнейшей пробоподготовки и определения умеренночувствительного тропонина I (уч-ТнI) и вч-ТнI, а также ряда биохимических показателей. Центрифугирование образцов крови и ротовой жидкости с целью получения надосадочной жидкости проводили в режиме 3000 об./мин в течение 5 мин. Некоторые образцы ротовой жидкости (с повышенной вязкостью) дополнительно центрифугировали до обеспечения оптимального для анализа агрегатного состояния.

Вч-ТнI определяли в ротовой жидкости и сыворотке крови с помощью компактного иммунохемилюминесцентного экспресс-анализатора PATHFAST (LSI Medience Corporation), концентрацию выражали в нанogramмах на миллилитр (нг/мл). Принцип метода определения сердечного тропонина I основан на иммунохемилюминесцентном ферментативном анализе (CLEIA) и состоит из нескольких фаз: на первой стадии происходит взаимодействие диагностических антител, меченых щелочной фосфатазой с эпитопами молекулы тропонина I; на второй стадии вносится люминесцентный субстрат, который ферментируется щелочной фосфатазой, что приводит к испусканию фотонов, интенсивность которых подсчитывается фотоумножителем. Интенсивность сигнала прямо пропорциональна количеству связавшихся диагностических антител с искомым антигеном (тропонином I), и концентрация вычисляется по калибровочной кривой.

Уч-ТнI определяли в сыворотке крови при помощи автоматического иммунохимического анализатора Access 2 (Beckman Coulter, США). Биохимические показатели (глюкоза, креатинин, ревматоидный

фактор, щелочная фосфатаза, общий билирубин) измерялись на автоматическом анализаторе Furuno SA-400 (Япония).

Полученные данные были проанализированы с помощью пакета Statistica 7,0. Результаты выражались в виде  $M \pm m$  (средней арифметической и ошибки средней арифметической). Группы случай/контроль сравнивались с помощью непарного и независимого критерия Стьюдента. Исследование взаимосвязи (корреляции) выполняли при помощи корреляционного анализа Пирсона. Критическим показателем уровня значимости считали  $p < 0,05$ .

### Результаты

В исследование было включено 62 пациента, из них в основную группу вошли пациенты с подтвержденным диагнозом ИМ ( $n=47$ ), а контрольную группу составили пациенты ( $n=15$ ), госпитализированные с другими заболеваниями (перенесенный ранее ИМ, стабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, гипертония). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Пациенты основной и контрольной групп достоверно не различались по возрасту, но среди пациентов основной группы преобладали мужчины (71,3%). Уровень креатинина и расчетная скорость клубочковой фильтрации достоверно между группами не различались. Отсутствие повышения уровня ряда биохимических показателей (ревматоидный фактор, общий билирубин, щелочная фосфатаза) позволили нам практически исключить ложноположительную интерференцию. В целом уровни биохимических показателей (глюкоза, креатинин, ревматоидный фактор, общий билирубин и щелочная фосфатаза) достоверно не отличались между группами.

Реваскуляризация миокарда была выполнена всем пациентам. ИМ с зубцом Q сформировался у 70% пациентов, без зубца Q — у 30% пациентов.

У всех 47 пациентов основной группы уровни уч-ТнI были выше верхней референтной границы ( $>0,4$  нг/мл), тогда как у пациентов контрольной группы он не определялся (0,00 нг/мл) либо его значения не превышали 0,02 нг/мл.

Сывороточные уровни вч-ТнI у пациентов с ИМ также во много раз превышали пороговые значения (99 перцентиль, установленный для нашей тест-системы,  $>0,015$  нг/мл; для перевода на общераспространенные единицы измерения нг/л нужно умножить на 1000 = 15 нг/л) и составили —  $8,73 \pm 1,17$  нг/мл. У пациентов контрольной группы ( $n=15$ ) сывороточная концентрация вч-ТнI составила  $0,012 \pm 0,03$  нг/мл, достоверность различий между группами  $p < 0,001$ .

В ротовой жидкости пациенты с подтвержденным диагнозом ИМ имели достоверно более высокие уровни вч-ТнI по сравнению с лицами контроль-

Таблица 1

Клиническая характеристика групп обследованных пациентов\*

Параметр/показатель	Пациенты с ИМ (n=47)	Контрольная группа (n=15)
Возраст, годы	61,72±12,09	57,1±10,2
Пол, М	33 (71,3%)	7 (46%)
Гипертония (абс.; %)	44 (93,6%)	9 (60,0%)
Перенесенный ИМ (абс.; %)	10 (21,2%)	2 (13,3%)
Перенесенный инсульт (абс.; %)	3 (6,3%)	2 (13,3%)
Заболевания периферических артерий (абс.; %)	9 (19,1%)	4 (26,6%)
ХСН III-IV ФК (абс.; %)	6 (12,7%)	3 (20,0%)
Курение (абс.; %)	8 (17,0%)	2 (13,3%)
Сахарный диабет (абс.; %)	9 (19,1%)	1 (6,6%)
Морфин (абс.; %)	29 (61,7%)	-
Бета-блокаторы (абс.; %)	47 (100%)	13 (86,6%)
Ингибиторы АПФ (абс.; %)	43 (91,4%)	9 (60%)
Статины (абс.; %)	47 (100%)	9 (60%)
Аспирин (абс.; %)	47 (100%)	9 (60%)
Тромболитическая терапия (абс.; %)	7 (14,8%)	-
Чрескожное коронарное вмешательство (абс.; %)	40 (85,2%)	-
Повышение уч-ТнI в сыворотке крови (абс.; %)	47 (100%)	-
Глюкоза, мкмоль/л	5,22±0,31	4,62±0,46
Креатинин, мкмоль/л	109,34±10,82	105,42±9,61
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	79,11±11,08	83,26±14,15
Ревматоидный фактор, МЕ/мл	5,67±4,56	4,88±3,74
Общий билирубин, мкмоль/л	12,35±4,57	14,86±3,89
Щелочная фосфатаза, Ед/л	123,48±39,72	118,31±28,01
ИМ с зубцом Q (абс.; %)	33 (70%)	-
ИМ без зубца Q (абс.; %)	14 (30%)	-
Передняя стенка (абс.; %)	19 (40,4%)	-
Задняя стенка (абс.; %)	23 (49,0%)	-
Неуточненная (абс.; %)	5 (10,6%)	-

Примечание: \* — достоверных различий между группами ни по одному параметру отмечено не было.

Сокращения: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ИМ — инфаркт миокарда, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Концентрация вч-ТнI у пациентов с острым ИМ и в группе контроля

	Пациенты с ИМ (n=47)	Контрольная группа (n=15)	P
вч-ТнI, нг/мл (в сыворотке крови)	8,73±1,17	0,012±0,03	p<0,001
вч-ТнI, нг/мл (в ротовой жидкости)	0,41±0,11	0,004±0,001	p<0,001

Примечание: М — средняя величина, m — ошибка средней арифметической, p — достигнутый уровень значимости.

Сокращения: вч-ТнI — высокочувствительный тропонин I, ИМ — инфаркт миокарда.

ной группы: 0,41±0,11 нг/мл vs 0,004±0,001 нг/мл (p<0,001) (табл. 2). Между концентрацией вч-ТнI в сыворотке крови и ротовой жидкостью у пациентов с ИМ была обнаружена умеренная корреляционная связь (r=0,319; p<0,05).

Уровни вч-ТнI в сыворотке крови у пациентов с ИМ с зубцом Q (n=33) и без зубца Q (n=14) составили — 10,11±1,53 нг/мл vs 5,48±1,29 нг/мл, соответственно (p=0,025). Концентрации вч-ТнI в ротовой жидкости у пациентов с ИМ с зубцом Q (n=33) и без зубца Q (n=14) составили — 0,42±0,14 нг/мл vs 0,40±0,16 нг/мл, соответственно (p=0,925).

Уровень вч-ТнI в сыворотке крови при передней локализации (n=19) составил 8,92±2,06 нг/мл vs 8,91±1,81 нг/мл при задней (n=23) (p=0,997).

Концентрация вч-ТнI в ротовой жидкости — 0,21±0,06 нг/мл vs 0,57±0,21 нг/мл, соответственно, при передней и задней локализации (p=0,107).

Концентрации вч-ТнI в ротовой жидкости у пациентов с ИМ при использовании обычных пластиковых пробирок (n=26) и специальных микропробирок Sarstedt (n=21) составили — 0,56±0,19 нг/мл и 0,22±0,10 нг/мл, соответственно (p=0,12).

Обсуждение

На сегодняшний день большинство биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний, присутствующих в крови, было также идентифицировано в ротовой жидкости (рис. 1) [2]. Однако количество исследований, посвященных неинвазивному определению сер-

дечных биомаркеров, пока относительно невелико, что создает необходимость проведения дальнейших исследований.

Полученные нами результаты о повышении уровня вч-ТнI в ротовой жидкости у пациентов с ИМ согласуются с работами других авторов [7-10]. Группе американских исследователей под руководством Floriano PN (2009) впервые удалось определить >20 биомаркеров, в т.ч. тропонин I в ротовой жидкости у пациентов с ИМ при помощи нанотехнологии lab-on-a-chip (“лаборатория на чипе”, LOC) [7]. В последующем Miller CS, et al. (2010) обнаружили повышенный уровень миоглобина в ротовой жидкости пациентов с ИМ [8]. Mirzaii-Dizgah I, et al. (2013) провели ряд исследований, в которых определяли биомаркеры ИМ в ротовой жидкости пациентов: креатинкиназы МВ-фракцию и сердечные тропонины Т и I при помощи иммуноферментного анализа [9, 10].

Однако существующих на текущий момент данных недостаточно для использования этой возможности в клинической практике. В первую очередь следует отметить, что отсутствуют конкретные референтные величины уровней сердечных тропонинов для других биологических жидкостей, в частности, для ротовой, в связи с относительно немногочисленным количеством исследований [2]. Полученные значения уровней тропонинов в ротовой жидкости отличаются в работах разных исследователей. Очевидное несоответствие в концентрациях между различными исследованиями можно объяснить использованием разных коммерческих наборов/методов определения концентрации тропонинов. Диагностические антитела, входящие в состав разных иммунотестов, отличаются тем, что направлены на разные антигенные детерминанты молекулы тропонинов. Иными словами, разные тест-системы для определения тропонинов определяют разные эпитопы молекул гетерогенной фракции тропонинов: одиночные свободные тропонины, комплексы тропонинов, фрагменты тропонинов разных размеров и молекулярной массы, а также их окисленные и фосфорилированные производные [2]. В нашем исследовании был использован высокочувствительный иммунохемилюминесцентный анализ, в отличие от исследований Floriano PN (2009) и Mirzaii-Dizgah I (2013), где использовали методы LOC и иммуноферментный анализ [7, 9, 10].

В проведенном нами исследовании установлено, что сывороточный уровень вч-ТнI у пациентов с ИМ с зубцом Q оказался достоверно выше такового у пациентов с ИМ без зубца Q ( $p=0,025$ ), однако в ротовой жидкости различия не были статистически значимыми. Локализация ишемического повреждения не оказывала значимого влияния на результат — у пациентов с передним и задним инфарктом ни сывороточные, ни слюнные уровни вч-ТнI достоверно не отличались. Весьма вероятно, что это связано с феноменом вымы-

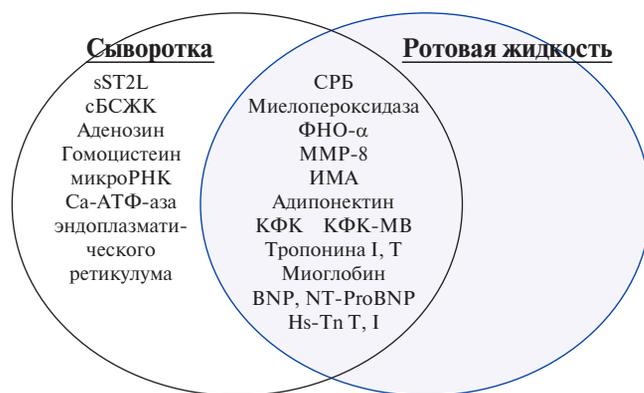


Рис. 1. Основные сердечные биомаркеры, обнаруживаемые в сыворотке крови и ротовой жидкости [2].

**Сокращения:** АТФ — аденозинтрифосфат, ИМА — ишемией модифицированный альбумин, КФК — креатинфосфокиназа, КФК-МВ — креатинфосфокиназа-МВ, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистого заболевания, сБСЖК — кардиальный белок, связывающий жирные кислоты, ФНО-α — фактор некроза опухоли α, MMP-8 — матриксная металлопротеиназа-8, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, sST2L — изоформа белка ST2, Hs-Tn — высокочувствительный тропонин.

вания тропонинов из некротической зоны, который определяется степенью реперфузии, а также многими другими параметрами — временем поступления пациента и временем взятия биоматериала, используемого метода определения тропонинов, и другими. Так, по данным исследования Chia S, et al., наилучшая корреляция уровня тропонинов с размером инфаркта наблюдалась у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, через 72-96 ч от момента возникновения симптомов ишемии [11]. Тогда как в нашем исследовании взятие биоматериала производилось через 12-24 ч от момента поступления пациентов. Кроме того, мы не обнаружили значимых различий в уровнях вч-ТнI в ротовой жидкости у пациентов при использовании различных пробирок для получения биоматериала.

Биологические жидкости человека, в частности ротовая, считаются ультрафильтраатами плазмы крови, а потому содержат почти те же самые компоненты, но в разных соотношениях, что в первую очередь обусловлено механизмами их перемещения (фильтрации) [2, 10, 12]. Механизмы транспорта тропонинов в другие биологические жидкости через гематотканевые барьеры являются дискуссионными. Так, по мнению ряда исследователей тропонины являются слишком крупными белковыми молекулами для того, чтобы пройти через гломерулярный и гематосаливарный фильтры (барьеры). Действительно, в работе Ziebig R, et al. (2003) у большинства пациентов с ИМ тропонин I в моче не определялся, и авторы пришли к выводу, что сердечные тропонины в силу своих размеров не могут проходить через клубочковый фильтр [12, 13]. В то же самое время пациенты с ХБП даже в отсутствии коронарной патологии могут иметь повышен-

ный уровень тропонинов. Причем у пациентов с более выраженной ХБП (более выраженным угнетением гломерулярной фильтрации) уровни тропонинов были выше, чем у пациентов с начальными стадиями ХБП, в связи с чем ряд исследователей придает почкам ведущую роль в элиминации тропонинов из крови [12]. Кроме того, недавнее исследование выявило тропонин I в утренней моче как у всех здоровых пациентов, так и у пациентов с повышенным артериальным давлением; причем концентрации тропонина I у пациентов с гипертензией оказались достоверно выше, чем у нормотоников. Это можно считать прямым доказательством роли почек в элиминации тропонинов. Можно предположить, что успешность данного исследования [14] связана с использованием высокочувствительного иммуноанализа, по сравнению с работой Ziebig R [13], которые применили умеренночувствительную систему, детектирующей способности которой оказалось недостаточно для обнаружения столь относительно невысоких концентраций тропонина I.

Одним из факторов, способствующих фильтрации тропонинов через узкие поры, является внутри- и внеклеточная деградация на более мелкие фрагменты. По современным данным, в сыворотке крови обнаруживается несколько десятков фрагментов различного размера и молекулярной массы. По всей видимости, более мелкие фрагменты могут преодолевать гистогематические барьеры, о чем свидетельствуют многочисленные работы, в которых тропонины были обнаружены в моче [14], ликворе [15], ротовой жидкости [2, 7, 9, 10]. При этом данные фрагменты могут “увидеть” только те тест системы, в составе которых присутствуют специфические антитела к ним.

Другим важным фактором, влияющим на диагностическую ценность всех лабораторных тестов и, в частности, на исследование ротовой жидкости, является преаналитический этап, который в значи-

тельной степени зависит от правильности следования всем рекомендациям при сборе биоматериала, а также работы среднего медицинского персонала. Согласно современным данным, основные ошибки, связанные с некорректными лабораторными результатами, обусловлены в 70% случаев преаналитическими нарушениями. Преаналитический этап, включающий условия взятия, особенности пробоподготовки, также не был стандартизирован и отличался в работах разных исследователей, что несомненно могло оказать влияние на результат.

Из ограничений данного способа определения тропонина I следует отметить, что на результат может влиять состояние слизистой оболочки полости рта и сопутствующие (фоновые) стоматологические заболевания, время приема пищи, характер проведения чистки зубов и ополаскивание полости рта, скорость сбора слюны. В наших дальнейших исследованиях мы планируем учитывать эти моменты для повышения эффективности использования ротовой жидкости в диагностике ИМ.

### Заключение

Проведенное пилотное исследование доказало возможность обнаружения вч-ТнI в ротовой жидкости у пациентов с доказанным ИМ. Между уровнем вч-ТнI в сыворотке крови и ротовой жидкости присутствует умеренная корреляционная связь, что может быть обусловлено особенностями преаналитического этапа или состоянием слизистой оболочки полости рта. Необходимо проведение дальнейших исследований для определения референсных значений данного показателя в ротовой жидкости при ИМ.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

1. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-69. doi:10.1093/eurheartj/ehy462
2. Chaulin AM, Karlsyan LS, Grigoriyeva EV, et al. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologiya*. 2019;59(11):66-75. (In Russ.) Чаулин А. М., Карслян Л. С., Григорьева Е. В. и др. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. *Кардиология*. 2019;59(11):66-75. doi:10.18087/cardio.2019.11.n414.
3. Lee JM, Garon E, Wong DT. Salivary diagnostics. *Orthod Craniofac Res*. 2009;12(3):206-11. doi:10.1111/j.1601-6343.2009.01454.x.
4. Vavilova TP, Yanushevich OO, Ostrovskaya IG. Saliva. Analytical capabilities and prospects. М.: BINOM, 2014. p. 312. (In Russ.) Вавилова Т. П., Янушевич О. О., Островская И. Г. Слюна. Аналитические возможности и перспективы. М.: Издательство БИНОМ. 2014. с. 312. ISBN: 978-5-9518-0577-5.
5. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent*. 2001;85(2):162-9. doi:10.1067/mpr.2001.113778.
6. Foley JD 3<sup>rd</sup>, Sneed JD, Steinhubl SR, et al. Oral fluids that detect cardiovascular disease biomarkers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;114(2):207-14. doi:10.1016/j.oooo.2012.03.003.
7. Floriano PN, Christodoulides N, Miller CS, et al. Use of saliva-based nano-biochip tests for acute myocardial infarction at the point of care: a feasibility study. *Clin Chem*. 2009;55(8):1530-8. doi:10.1373/clinchem.2008.117713.
8. Miller CS, Foley JD, Bailey AL, et al. Current developments in salivary diagnostics. *Biomark Med*. 2010;4(1):171-189. doi:10.2217/bmm.09.68
9. Mirzaii-Dizgah I, Riahi E. Salivary troponin I as an indicator of myocardial infarction. *Indian J Med Res*. 2013;138(6):861-5.
10. Mirzaii-Dizgah I, Riahi E. Salivary high-sensitivity cardiac troponin T levels in patients with acute myocardial infarction. *Oral Dis*. 2013;19(2):180-4. doi:10.1111/j.1601-0825.2012.01968.x.
11. Chia S, Senatore F, Raffel OC, et al. Utility of cardiac biomarkers in predicting infarct size, left ventricular function, and clinical outcome after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1(4):415-23. doi:10.1016/j.jcin.2008.04.010.
12. Dubin RF, Li Y, He J, 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.
13. Ziebig R, Lun A, Hocher B, et al. Renal elimination of troponin T and troponin I. *Clin Chem*. 2003;49(7):1191-3. doi:10.1373/49.7.1191
14. Pervan P, Svagusa T, Prkacin I, et al. Urine high-sensitive troponin I measuring in patients with hypertension. *Signa Vitae*. 2017;13(3):62-4. doi:10.22514/SV133.062017.13.
15. Chen JH, Inamori-Kawamoto O, Michie T, et al. 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):343-50. doi:10.1016/j.legmed.2015.03.007.