

А.М. Чаулин

Самарский государственный медицинский университет,  
Самара, Российская Федерация

Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара, Российская Федерация



# Прогностическая значимость и патофизиологические механизмы повышения уровней кардиоспецифических тропонинов в биологических жидкостях при артериальной гипертензии (обзор литературы)

Недавно внедренные в клиническую практику улучшенные методы лабораторного определения сердечных тропонинов (сTnT и сTnI), обладающие повышенной чувствительностью (hs-cTnT и hs-cTnI), открыли ряд новых перспективных направлений исследований с целью последующего расширения диагностических возможностей использования hs-cTnT и hs-cTnI в современной клинической практике. Было показано, что при использовании высокочувствительных методов даже самые незначительные и обратимые повреждения кардиомиоцитов (например, при физических нагрузках, психоэмоциональных стрессах и других состояниях) сопровождаются диагностически значимыми повышениями уровней hs-cTnT и hs-cTnI. Введение высокочувствительных методов исследований также изменило ряд представлений о биологии сердечных тропонинов, например, они перестали считаться строго внутриклеточными молекулами, поскольку определяются у всех здоровых пациентов и, соответственно, при появлении в сыворотке крови в небольших концентрациях (менее 99-го перцентиля) могут рассматриваться в качестве продуктов нормального метаболизма кардиомиоцитов. Помимо ускоренной диагностики острого инфаркта миокарда, hs-cTnT и hs-cTnI имеют высокую прогностическую ценность при ряде патологических состояний, вызывающих неишемическое повреждение кардиомиоцитов. В настоящее время особый интерес вызывает возможность использования hs-cTnT и hs-cTnI на ранних этапах патогенеза кардиоваскулярных заболеваний или у пациентов, имеющих определенные факторы риска (например, артериальную гипертензию), для оценки риска развития возможных кратко- и долгосрочных неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий. Цель статьи — проанализировать прогностическую значимость высокочувствительных кардиоспецифических тропонинов у пациентов, страдающих гипертензией, обобщить и обсудить возможные патофизиологические механизмы повреждения кардиомиоцитов и повышения уровней hs-cTnT и hs-cTnI у данных пациентов.

**Ключевые слова:** тропонин T, тропонин I, методы, артериальное давление, артериальная гипертензия

**Для цитирования:** Чаулин А.М. Прогностическая значимость и патофизиологические механизмы повышения уровней кардиоспецифических тропонинов в биологических жидкостях при артериальной гипертензии (обзор литературы). *Вестник РАМН*. 2022;77(1):43–52. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1587>

## Введение

Сердечные тропонины (сTnT и сTnI) являются наиболее ценными и часто используемыми биомаркерами для лабораторной диагностики инфаркта миокарда. Однако клинико-диагностическая ценность сTnT и сTnI значительно зависит от метода их определения и, соответственно, будет существенно отличаться у умеренно-чувствительных и высокочувствительных методов обнаружения сердечных тропонинов [1–3]. Благодаря развитию методов определения сердечных тропонинов произошли значительные изменения в понимании биохимии и диагностической ценности сTnT и сTnI. Так, диагностические средства первого и второго поколений могли выявлять только крупноочаговый инфаркт миокарда и имели выраженный недостаток в виде перекрестных реакций диагностических антител (антител против сTnT и сTnI) с молекулами скелетных тропонинов [3–5]. Это обстоятельство сыграло, пожалуй, решающую роль в формировании ошибочных гипотез относительно экстракардиальной экспрессии сердечных тропонинов в скелетных

мышцах [4–6]. Так, J. Schmid et al. в недавнем исследовании не подтвердили существование экспрессии сTnT и сTnI в поперечнополосатой скелетной мышце человека [6], о чем ранее последовательно сообщали американские биохимики F. Apple и V. Ricchiutti et al. [4] и B. Messner et al. [5]. В то же время исследование J. Schmid et al. показало, что проблема перекрестной реактивности сохраняется даже в самых современных высокочувствительных иммуноанализах на тропонин [6]. Однако при детальном анализе дизайна этого исследования можно отметить важную особенность опытной группы пациентов: в него были включены преимущественно пациенты с наследственными миопатиями, для которых мутации в белках саркомеров, включая тропонины, являются характерной особенностью. Мутации (по типу замены или удаления аминокислот) в белковых молекулах, влияющие на антигенные эпитопы, могут привести к изменению взаимодействия антиген–антитело, что является ключевым этапом иммуноанализа [7]. Таким образом, можно предположить, что некоторые из ложноположительных реакций связаны именно с этим явлением.

Несмотря на абсолютную кардиоспецифичность, существует множество причин как физиологических, так и патологических состояний, которые сопровождаются повышением концентрации сердечных тропонинов в сыворотке крови по различным механизмам [8–10]. Так, помимо инфаркта миокарда, условно можно выделить три основные группы причин повышения сывороточных уровней cTnT и cTnI (рис. 1). При помощи высокочувствительных иммуноанализов можно зарегистрировать повышение уровней сердечных тропонинов и у здоровых людей при определенных физиологических состояниях (таких как физические нагрузки, стрессовые ситуации), однако степень повышения, как правило, незначительна (не более 5-кратного превышения верхней отсечки 99-го перцентиля), и уровни сердечных тропонинов возвращаются в референтные интервалы в течение 1–2 сут после устранения воздействующего физиологического фактора [8]. Однако при инфаркте миокарда степень повышения сывороточных уровней тропонинов крайне значительна (в несколько десятков и сотен раз выше верхней отсечки 99-го перцентиля), а повышенные уровни тропонинов сохраняются на протяжении более длительного срока (не менее 1–2 нед) [9, 10].

Кроме того, до появления высокочувствительных иммуноанализов сердечные тропонины считались строго внутриклеточными молекулами, обнаружение которых в сыворотке крови рассматривалось как диагностический критерий инфаркта миокарда [9–11]. С появлением первых высокочувствительных иммуноанализов сердечные тропонины стали выявляться у значительного числа (по крайней мере, более 50%) обследованных здоровых лиц (высокочувствительные иммуноанализы 1-го поколения). Последующее улучшение высокочувствительных иммуноанализов привело к еще более значительному повышению чувствительности («сверхчувствительные» иммуноанализы) и способности обнаруживать белковые

молекулы сердечных тропонинов почти у всех обследованных полностью здоровых пациентов [12, 13] (табл. 1). Высокочувствительные тропониновые иммуноанализы также выявили биологические особенности, включая гендерные, возрастные и циркадные, концентраций hs-cTnT и hs-cTnI [14–17].

Современные методы определения hs-cTnT и hs-cTnI открыли для исследователей и практикующих врачей новые диагностические возможности для использования сердечных тропонинов. Например, было показано, что высокочувствительные кардиоспецифические тропонины T и I можно использовать для прогнозирования риска формирования сердечно-сосудистых патологий (инфаркта миокарда, острой и хронической сердечной недостаточности и др.) и цереброваскулярных заболеваний (острых ишемических инсультов, субарахноидальных кровоизлияний и ряда других) [18]. Весьма высокая прогностическая ценность hs-cTnT и hs-cTnI была отмечена при многих внесердечных нозологиях, таких как хроническая почечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, хроническая обструктивная болезнь легких, сепсис, сахарный диабет и др. [19–23]. Кроме того, высокочувствительные тропонины можно применять для ранней диагностики и мониторинга ишемической болезни сердца (определение тропонинов осуществляется через несколько часов после воздействия провокационных физических или фармакологических проб) [24], мониторинга состояния кардиоваскулярной системы во время лечения онкологических заболеваний кардиотоксическими агентами [21, 22] и мониторинга здоровья спортсменов, занимающихся тяжелыми и/или длительными физическими нагрузками (например, марафон, ультрамарафон, триатлон и др.) [25].

Весьма значимая причина повышения сывороточных уровней высокочувствительных сердечных тропонинов — артериальная гипертензия. Из-за своего широкого рас-

**A.M. Chaulin**

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation  
Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russian Federation

## **Prognostic Significance and Pathophysiological Mechanisms of Increasing the Levels of Cardiospecific Troponins in Biological Fluids in Arterial Hypertension (Literature Review)**

*Improved laboratory methods for the determination of cardiac troponins (cTnT and cTnI) with increased sensitivity (hs-cTnT and hs-cTnI), recently introduced into clinical practice, have opened up a number of new promising areas for research with the aim of further expanding diagnostic capabilities for the subsequent use of hs-cTnT and hs-cTnI in modern clinical practice. It has been shown that with the use of the highly sensitive methods, even the most insignificant and reversible damage to cardiomyocytes (for example, during physical exertion, psychoemotional stress, and other conditions) is accompanied by diagnostically significant increases in hs-cTnT and hs-cTnI levels. The introduction of highly sensitive immunoassays also changed a number of ideas about the biology of cardiac troponins, for example, they are no longer considered strictly intracellular molecules, since they are determined in all healthy patients and, accordingly, they can be considered as products of normal metabolism of cardiomyocytes when they appear in blood serum in small concentrations (less than 99 percentile). In addition to the accelerated acute myocardial infarction diagnosis, hs-cTnT and hs-cTnI have a high predictive value in a number of pathological conditions that cause non-ischemic cardiomyocytes damage. Currently, the possibility of using hs-Tn in the early stages of pathogenesis of cardiovascular disease or in patients with certain risk factors (for example, arterial hypertension) to assess the risk of possible short-term and long-term adverse cardiovascular events draws an enormous interest. The purpose of this article is to analyze the prognostic significance of highly sensitive cardiospecific troponins in patients suffering from arterial hypertension, to summarize and discuss possible pathophysiological mechanisms of cardiomyocyte damage and increased levels of hs-cTnT and hs-cTnI in these patients.*

**Keywords:** Troponin T, Troponin I, methods, blood pressure, hypertension

**For citation:** Chaulin AM. Prognostic Significance and Pathophysiological Mechanisms of Increasing the Levels of Cardiospecific Troponins in Biological Fluids in Arterial Hypertension (Literature Review). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(1):43–52. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1587>



**Рис. 1.** Основные причины элевации кардиоспецифических тропонинов в сыворотке крови, которые не ассоциированы с инфарктом миокарда, по [9, 10] с изменениями и дополнениями

пространения и значительной опасности для здоровья сердечно-сосудистой системы и жизни пациентов данная патология заслуживает отдельного внимания. Цель этой статьи — проанализировать прогностическую значимость высокочувствительных кардиоспецифических тропонинов у пациентов, страдающих гипертензией, обобщить и обсудить возможные патофизиологические механизмы повреждения кардиомиоцитов и повышения уровней hs-cTnT и hs-cTnI у данных пациентов.

Относительно давно было доказано, что артериальная гипертензия значимо влияет на риск развития острых сер-

дечно-сосудистых патологий (инфаркта миокарда, острой сердечной недостаточности и др.) и цереброваскулярных заболеваний (инсульты, субарахноидальных кровоизлияний и др.), риск летальности и качество жизни этих пациентов [26]. В соответствии с литературными сведениями, артериальная гипертензия является главной причиной возникновения примерно половины всех случаев острых инсультов и основных форм ишемической болезни сердца (стенокардии, инфаркта миокарда, внезапной коронарной смерти) ежегодно [26]. Эти данные позволяют считать артериальную гипертензию одним из ключевых

**Таблица 1.** Минимальная определяемая концентрация (нижний предел детекции) и доля абсолютно здоровых людей с измеряемыми концентрациями кардиоспецифических тропонинов у различных поколений тропониновых иммуноанализов

Характеристика тропониновых иммуноанализов по их аналитической чувствительности	Минимальная определяемая концентрация (нижний предел детекции) кардиоспецифических тропонинов в биологической жидкости человека, нг/л (пг/мл)	Количество людей в составе абсолютно здоровой популяции с измеряемыми, но не превышающими 99-й перцентиль концентрациями кардиоспецифических тропонинов, %
Низкочувствительные тропониновые иммуноанализы	500–1000 нг/л	0
Умеренно-чувствительные тропониновые иммуноанализы	50–100 нг/л	Ниже 50
Высокочувствительные иммуноанализы 1-го поколения	30–50 нг/л	50–75
Высокочувствительные тропониновые иммуноанализы:		
• 2-го поколения	10–30 нг/л	75–95
• 3-го поколения	Единичные нг/л	Выше 95
• 4-го поколения («сверхчувствительные»)	Ниже 1 нг/л	99–100

факторов риска заболеваемости и смертности населения земного шара. Отдельно следует подчеркнуть коварство данной патологии, поскольку часто люди не ощущают повышения артериального давления. Тем самым многие пациенты, страдающие артериальной гипертензией, не знают об этом и, соответственно, не принимают антигипертензивные препараты. Подтверждением тому служат данные исследования, проведенного S.P. Caligiuri et al. [26]. Авторы измеряли артериальное давление у городского населения в торговых центрах и на предприятиях. Из 1097 участников исследования у 50% было обнаружено повышенное артериальное давление, а у 2% показатели систолического и диастолического артериального давления превысили отметки в 180 и 120 мм рт. ст., характерные для гипертонического криза и требующие госпитализации [26].

### Прогностическая значимость высокочувствительных кардиоспецифических тропонинов у пациентов с гипертензией

Кардиоспецифические тропонины высвобождаются из кардиомиоцитов в результате любого патофизиологического механизма повреждения клеток, а не только при ишемическом некрозе миокарда (наиболее характерно для острого инфаркта миокарда), и поэтому повышенные уровни кардиоспецифических тропонинов без данных других клинических и функциональных методов диагностики, свидетельствующих об ишемии миокарда, нельзя рассматривать в качестве абсолютного критерия постановки диагноза «острый инфаркт миокарда» [2, 10]. Это утверждение доказывается несколькими работами, в которых проводился анализ причин (нозологий), вызывающих повышение сывороточных уровней hs-cTnT и hs-cTnI у пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи с жалобами на боль в груди. Оказалось, что у подавляющего большинства таких пациентов повышенные уровни сердечных тропонинов не были ассоциированы с инфарктом миокарда [27–29]. Так, в ретроспективном исследовании G. Lindner et al. повышенные уровни hs-cTnT были связаны с острым инфарктом миокарда всего лишь у 10% (у 175 из 1573) поступивших пациентов, которые жаловались на боль в грудной клетке. У всех остальных пациентов, жаловавшихся на боль в груди и имеющих повышенные сывороточные концентрации hs-cTnT, в итоге острый инфаркт миокарда не подтвердился и основными причинами подъема тропонина T были следующие патологии: сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, неврологические заболевания (нарушения мозгового кровообращения), артериальная гипертензия и ряд других. Весьма примечательно, что у 30% пациентов причины повышения не были ассоциированы с какими-либо описанными ранее в литературе нозологиями, вызывающими повреждение клеток миокарда и высвобождение тропонинов [27]. Весьма вероятно, что значительная часть этих положительных тропонинов была обусловлена ложноположительными механизмами или недодиагностированными хроническими заболеваниями, оказывающими негативное воздействие на клетки сердечной мышечной ткани. В нескольких клинических исследованиях, проведенных V. Long et al. [28], W. Masri et al. [29] и V. Harvell et al. [30], артериальная гипертензия была отмечена в качестве одной из основных причин патологического повышения высокочувствительных сердечных тропонинов в сыво-

ротке крови. По данным V. Harvell et al., артериальная гипертензия является четвертой по распространенности причиной повышения высокочувствительного сердечного тропонина I (hs-cTnI) [30]. Однако возможные механизмы повышения кардиоспецифических изоформ тропонинов у лиц, страдающих артериальной гипертензией, не анализировались, и изучение прогностической ценности кардиоспецифических тропонинов при артериальной гипертензии в этих работах также не проводилось.

Группа исследователей под руководством L. Afonso изучала распространенность, степень повышения и прогностическую ценность hs-cTnI у пациентов, имеющих подтвержденную артериальную гипертензию ( $n = 576$ ). Повышение hs-cTnI наблюдалось у 186 (32,3%) пациентов со средним пиковым уровнем cTnI  $4,06 \pm 14,68$  нг/мл (при норме  $< 0,4$  нг/мл). При помощи регрессионного анализа было выявлено, что повышенные уровни тропонина I ассоциировались с возрастом пациентов, показателями систолического и диастолического давления, частотой сердечных сокращений, снижением фракции выброса левого желудочка, гиперхолестеринемией, повышением сывороточных уровней мочевины, сахарным диабетом, отеком легких, а также потребностью в искусственной вентиляции легких [31].

Пациенты, страдающие артериальной гипертензией, подвержены значительному риску возникновения гипертонического криза [32], при котором показатели артериального давления повышаются более 180/120 мм рт. ст. и создается высокая угроза жизни пациентов, особенно без соответствующего лечения. Так, согласно литературным данным, без оптимальных лечебных мероприятий смертность пациентов, страдающих гипертоническим кризом, составляет более 70% [32, 33]. В недавних исследованиях при помощи высокочувствительных тропониновых иммуноанализов было показано, что клетки миокарда могут повреждаться при гипертоническом кризе [34–37]. Согласно результатам ретроспективного исследования G. Acosta et al., у 15% пациентов с впервые диагностированным гипертоническим кризом регистрируются выраженные повреждения ткани миокарда. При этом средние уровни hs-cTnT (0,443 нг/мл) у пациентов с гипертоническим кризом примерно в 30 раз превысили верхнюю отсечку 99-го перцентиля (0,015 нг/мл). По данным статистического анализа повышенные уровни hs-cTnT тесно ассоциировались с возрастом, индексом массы тела, застойной сердечной недостаточностью, сывороточными уровнями креатинина [34].

D.J. Pattanshetty et al. изучали возможность использования высокочувствительного сердечного тропонина I (hs-cTnI) в качестве прогностического биомаркера у пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи с гипертоническим кризом. Повышенные уровни hs-cTnI были зарегистрированы примерно у трети пациентов (у 56 из 171) с гипертоническим кризом. В последующем данные пациенты наблюдались в течение 2 лет на предмет возникновения основных неблагоприятных сердечных или цереброваскулярных событий (МАССЕ) (нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда, отека легких, транзиторной ишемической атаки, инсульта). Через 2 года МАССЕ развились у 71,4% пациентов с повышенными сывороточными концентрациями hs-cTnI и у 38,3% пациентов с нормальными уровнями hs-cTnI в сыворотке крови (отношение рисков — 2,77; 95%-й доверительный интервал (ДИ): 1,79–4,27;  $p < 0,001$ ). Помимо этого, у пациентов с гипертоническим кризом и повышенными сывороточными уровнями сердечных

тропонинов значительно чаще обнаруживались признаки обструктивной ишемической болезни сердца (отношение шансов — 8,97; 95%-й ДИ: 1,4–55,9;  $p < 0,01$ ). Эти результаты явно свидетельствуют о том, что пациенты с гипертоническим кризом и повышенными уровнями сердечных тропонинов гораздо чаще подвержены риску возникновения МАССЕ, чем пациенты с гипертоническим кризом и нормальными уровнями сердечных тропонинов. Таким образом, сердечные тропонины можно рассматривать в качестве ценных прогностических биомаркеров у пациентов с гипертоническим кризом [35]. Эти результаты подтверждаются другим ретроспективным исследованием, проведенным M. Talha Ayub et al. [36]. Повышенные концентрации hs-cTnI в сыворотке крови были выявлены у 289 из 929 пациентов, страдающих гипертоническим кризом. После среднего периода наблюдения ( $28 \pm 22$  мес) неблагоприятные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события (инфаркт миокарда, отеки легких, инсульты, транзиторные ишемические атаки) значительно чаще выявлялись у тех пациентов с гипертоническим кризом, которые имели повышенные сывороточные уровни hs-cTnI [36]. В другом исследовании A. Omondi et al. повышенные уровни тропонина T были отмечены всего лишь у 7% пациентов, страдающих гипертоническим кризом [37]. Такая небольшая распространенность положительных тропонинов, по всей видимости, связана с использованием исследователями умеренно-чувствительного тропонинового иммуноанализа, который имеет более высокий нижний предел детекции. Тем не менее повышение уровня тропонина у пациентов с гипертоническим кризом являлось независимым предиктором смертности. Смертность через 6 мес и 1 год составила соответственно 27 и 32% в группе с повышенным уровнем тропонина по сравнению с 5 и 8% в группе с его нормальным уровнем [37].

Современные высокочувствительные тропониновые иммуноанализы могут детектировать хронические маломасштабные повреждения миокарда, которые на начальных этапах развития сердечно-сосудистой патологии никак клинически не проявляются. Ряд авторов обнаружили взаимосвязь между хроническим субклиническим повреждением миокарда и повышенным риском развития артериальной гипертензии в долгосрочной перспективе среди здоровых людей [38–40]. В одном из крупных исследований, проведенных J.W. McEvoy et al., отмечена связь базовых сывороточных уровней hs-cTnT ( $\geq 14$  нг/л) с повышенным риском развития артериальной гипертензии в течение последующих 6 лет жизни здоровых людей (отношение шансов — 1,31; 95%-й ДИ: 1,07–1,61;  $p < 0,001$ ). Кроме того, базовые концентрации hs-cTnT, измеренные при поступлении пациентов, были тесно ассоциированы с возникновением гипертрофии левого желудочка по данным электрокардиографии в течение 6 лет наблюдения [39]. Таким образом, в амбулаторной популяции пациентов, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, даже незначительно повышенный уровень hs-cTnT тесно ассоциирован с последующим формированием и прогрессированием артериальной гипертензии, а также повышенным риском развития гипертрофии миокарда левого желудочка, что можно использовать для раннего выявления индивидуумов, подверженных повышенному риску развития артериальной гипертензии. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, может ли hs-cTnT выявлять лиц, которым потенциально могут быть полезны амбулаторный мониторинг артериального давления или коррекция

стратегии образа жизни для профилактики артериальной гипертензии в перспективе.

На основании вышесказанного можно выделить следующие ключевые положения:

1) концентрация высокочувствительных сердечных тропонинов повышается на ранних этапах патогенеза артериальной гипертензии и может быть ассоциирована с субклиническим повреждением сердечной мышцы и гипертрофией кардиомиоцитов;

2) концентрация высокочувствительных сердечных тропонинов нередко (примерно у трети пациентов) повышается при артериальной гипертензии и гипертоническом кризе. Следует отметить, что распространенность повышенных значений может быть ниже, если использовать менее чувствительные тропониновые иммуноанализы;

3) повышенные уровни сердечных тропонинов позволяют прогнозировать развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий у пациентов, страдающих артериальной гипертензией и гипертоническим кризом.

В связи с относительной немногочисленностью клинических исследований, посвященных данной проблеме, необходимо дальнейшее изучение для окончательной валидации и последующего возможного внедрения этих новых диагностических инструментов в современную клиническую практику.

#### **Возможные патофизиологические механизмы, вызывающие элевацию концентраций кардиоспецифических тропонинов в биожидкостях при артериальной гипертензии**

Возможные патофизиологические механизмы элевации концентраций кардиоспецифических тропонинов в биожидкостях человека крайне многообразны и изучены недостаточно. Основным валидированным механизмом повышения всех сердечных биомаркеров, включая кардиоспецифические тропонины T и I, является некроз кардиомиоцитов при инфаркте миокарда, тогда как многие другие патофизиологические механизмы повышения кардиоспецифических тропонинов при прочих сердечных и внесердечных патологиях (см. рис. 1) пока дискуссионны и требуют дальнейшего изучения.

В качестве потенциально возможных механизмов повышения cTnT и cTnI при артериальной гипертензии, на наш взгляд, можно рассматривать: 1) активацию процессов запрограммированной гибели клеток; 2) интенсификацию процессов протеолитической деградации молекул cTnT и cTnI; 3) увеличение мембранной проницаемости кардиомиоцитов; 4) изменение выведения и элиминации тропонинов из кровотока; 5) перегрузку и гипертрофию стенок миокарда.

#### ***Активация процессов запрограммированной гибели клеток (апоптоз), обусловленная избыточным растяжением ткани миокарда и усилением активности адренергической системы при артериальной гипертензии***

Согласно ряду экспериментальных работ, артериальная гипертензия и гипертонический криз повышают нагрузку на миокард, вызывая растяжение его стенок, что может активировать апоптоз сердечных миоцитов. Так, в экспериментальном исследовании W. Cheng et al. продемонстрировано, что растяжение стенок миокарда

тесно связано с активизацией процессов запрограммированной гибели клеток путем усиления окислительного стресса (генерации активных форм кислорода и азота) и повышения экспрессии регулятора апоптоза — белка Fas [41]. Еще одним механизмом, который может усиливать процессы апоптоза кардиомиоцитов при артериальной гипертензии, является избыточная активация адренергической системы. В нескольких экспериментальных исследованиях *in vitro* на изолированных культивируемых кардиомиоцитах установлено, что стимуляция бета-адренергических рецепторов норэпинефрином и изопротеренолом инициирует апоптотические сигналы в кардиомиоцитах соответственно по цАМФ- и NF2-зависимому механизмам [42, 43]. Апоптоз кардиомиоцитов может приводить к значимому повышению уровней сTnT и сTnI даже при отсутствии некротических изменений в ткани миокарда. В экспериментальной работе показано, что кратковременная перегрузка левого желудочка давлением, смоделированная посредством внутривенного введения фенилэфрина лабораторным свиньям, вызывала усиление апоптотических процессов, но при этом отсутствовали признаки некроза. Примечательно, что уровень hs-cTnT превысил верхнюю отметку 99-го перцентиля уже через 30 мин после введения фенилэфрина, а через 1 ч концентрация тропонина T достигла весьма высоких значений ( $856 \pm 956$  нг/л), но в дальнейшем продолжила повышаться несколько медленнее, достигнув пиковых показателей ( $1462 \pm 1691$  нг/л) через 24 ч от момента начала эксперимента [44]. Важно отметить, что резкая динамика прироста уровней hs-cTnT в первые часы в данном эксперименте отличается от динамики прироста сывороточных уровней сердечных тропонинов при остром инфаркте миокарда. Это обусловлено тем, что при отсутствии блокировки русла коронарных артерий молекулы сTnT попадают в общий кровоток быстрее в отличие от стойкой окклюзии коронарных сосудов, характерной для инфаркта миокарда в первые часы. Резкий подъем кардиомаркеров, включая уровни сердечных тропонинов T и I, при инфаркте миокарда возможен в случае реканализации коронарного сосуда (феномен «вымывания»).

**Артериальное давление и активация процессов протеолитической деградации молекул кардиоспецифических тропонинов различными ферментами внутри кардиомиоцитов и в кровотоке**

Гипотетически вероятным способом выхода молекул сTnT и сTnI из клеток при подъеме артериального давления являются процессы протеолитической деградации, которые вызывают фрагментацию целостных молекул сTnT и сTnI на такие относительно небольшие фрагменты, которые предположительно смогут пройти через неповрежденную (интактную) клеточную мембрану. В экспериментальных работах было продемонстрировано, что механическое растяжение стенки миокарда давлением или объемом способствует активации ряда внутриклеточных протеиназ, включая матриксные металлопротеиназы 2 и 14 [45, 46]. Данные ферменты катализируют фрагментацию молекулы сTnI внутри кардиомиоцитов на более мелкие фрагменты [46], облегчая их высвобождение во внеклеточное пространство через неповрежденную мембрану кардиомиоцита.

В дополнение к матриксным металлопротеиназам деградацию молекулы сTnI может вызывать фермент кальпаин-1. В экспериментальном исследовании на модели изолированного сердца по Лангендорфу продемонстрировано, что увеличение преднагрузки на миокард акти-

вирует кальпаин-опосредованную фрагментацию сTnI. При устранении преднагрузки и/или специфическом ингибировании фермента кальпаина-1 протеолитической деградации сердечного тропонина I не происходило [47].

Стоит также отметить, что сывороточные уровни сTnT и сTnI могут изменяться из-за внеклеточной фрагментации молекул сердечных тропонинов. В недавнем исследовании русских биохимиков (И.А. Катруха и др.) [48] было установлено, что один из ключевых гемостатических ферментов (тромбин) катализирует протеолиз пептидных связей в тропонине T, в результате чего целостная молекула сTnT распадается на два фрагмента. Учитывая тот факт, что у пациентов с высоким артериальным давлением нередко отмечается повышенная активность ферментов свертывающей системы крови, в частности тромбина [49], можно говорить о потенциальном влиянии данного механизма на сывороточные уровни тропонинов. Фрагментация сTnT и сTnI как внутри кардиомиоцитов, так и в кровотоке будет изменять состав и доступность эпитопов (антигенных детерминант), которые могут быть мишенями диагностических (анти-сTnT и анти-сTnI) антител. Так, разные тропониновые иммуноанализы имеют различные антитела (направленные на разные эпитопы тропонинов), поэтому конкретные количественные результаты лабораторной диагностики у разных иммуносетов будут отличаться. Тем самым процессы протеолиза сердечных тропонинов могут оказать влияние на концентрацию сердечных тропонинов в сыворотке крови.

Кроме того, фрагментация полноразмерных молекул сTnT и сTnI на более мелкие соединения может способствовать повышению их элиминации в мочу и ротовую жидкость соответственно через почечный и гематосаливарный барьеры. Более быстрая фрагментация и элиминация тропонинов, с одной стороны, могут снижать диагностическую ценность тропонинов в сыворотке крови при использовании некоторых диагностических тест-систем (антитела в составе которых направлены на быстро-элиминируемые эпитопы молекулы тропонинов), а с другой — открывают новые диагностические возможности определения сTnT и сTnI в моче и ротовой жидкости, что будет рассмотрено в данной статье в специальном разделе.

**Увеличение мембранной проницаемости кардиомиоцитов, обусловленное повышением артериального давления**

Мембранная проницаемость сердечных миоцитов — важный фактор, определяющий возможность высвобождения небольших по размеру молекул, локализующихся в цитоплазме кардиомиоцитов, во внеклеточную жидкость и сыворотку крови. В цитоплазме кардиомиоцитов, помимо структурного пула сердечных тропонинов (которые локализируются в составе сократительного тропонин-тропомиозинового комплекса и выполняют регуляторную функцию), присутствует неструктурный (несвязанный) пул тропонинов. В составе неструктурного пула тропонинов в среднем находится 6–8% сTnT и 3–8% сTnI от общей массы тропониновых белков в клетке, и данные молекулы не участвуют в сокращении миокарда. По общепризнанному на сегодняшний день мнению, молекулы тропонинов, входящие в состав неструктурного пула, могут свободно высвобождаться у полностью здоровых пациентов в небольших количествах, обеспечивая нормальную (менее 99-го перцентиля) базовую концентрацию в сыворотке крови. При незначительных и обратимых повреждениях кардиомиоцитов, которые,

к примеру, могут наблюдаться во время психоэмоциональных стрессов [2, 9, 50] и при длительных/тяжелых спортивных нагрузках, степень высвобождения молекул из неструктурного пула тропонинов значительно больше и может превышать верхнюю отсечку 99-го перцентиля примерно в 3–5 раз. Небольшую степень повышения тропонинов при обратимых повреждениях можно объяснить относительно небольшим объемом несвязанного пула тропонинов. В отличие от обратимых повреждений кардиомиоцитов, при необратимом повреждении (некрозе) происходит лизис тропонин-тропомиозинового комплекса и, соответственно, вымывание молекул структурного пула тропонинов из цитоплазмы сердечного миоцита в кровоток. Объем данного пула значительно выше, поэтому и степень повышения тропонинов при выраженных повреждениях ткани миокарда (например, при инфаркте миокарда) будет значительно выше.

Одну из важных ролей в регуляции мембранной проницаемости кардиомиоцитов и регуляции протеолитической деградации молекул сTnT и сTnI играют белки интегрины — трансмембранные гликопротеиновые рецепторы, которые связывают внеклеточный матрикс с внутриклеточным цитоскелетом. Так, M. Hessel et al. обнаружили, что перегрузка сердечной мышцы давлением приводит к ее растяжению и последующей активации интегринов, функционирующих как механотрансдукторы и повышающих мембранную проницаемость кардиомиоцитов [51]. Последнее обстоятельство, в свою очередь, может способствовать выходу несвязанного пула сTnT и сTnI в кровоток. Кроме того, активация интегринов вызывает усиление активности протеолитических ферментов (матриксной металлопротеиназы-2 и кальпаина-1), ведущих к протеолитической фрагментации молекул тропонинов [51]. Небольшие фрагменты тропонинов, как отмечалось выше, имеют более высокую возможность высвободиться из сердечных миоцитов в кровоток.

### ***Влияние артериального давления на процессы элиминации сTnT и сTnI из сыворотки крови путем фильтрации в почках и функцию печени***

Функциональное состояние почек играет важную роль в лабораторной диагностике многих заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых патологий, поскольку почки принимают непосредственное участие в элиминации биомаркеров, которые используются в лабораторной диагностике. Снижение функциональной активности почечной фильтрации, как правило, приводит к повышению концентрации лабораторных биомаркеров, включая сердечные тропонины, у пациентов, не имеющих явных признаков сердечно-сосудистых патологий [52]. Таким образом, степень повышения сывороточных концентраций сTnT и сTnI зависит не только от высвобождения данных молекул из кардиомиоцитов, но и от механизмов элиминации. Даже у пациентов, не имеющих признаков повреждения миокарда, концентрация молекул в сыворотке крови может накапливаться до крайне высоких значений в зависимости от степени снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Так, показано, что более низкая СКФ ассоциируется с более высокими уровнями hs-cTnT [52]. Тем не менее, по данным некоторых исследований, возможность элиминации сердечных тропонинов через почечный фильтр считалась маловероятной, поскольку сTnT и сTnI определялись в моче лишь у небольшого количества пациентов [53]. Однако в данных исследованиях были

использованы умеренно-чувствительные тропониновые иммуноанализы, которые имеют относительно большой нижний предел детекции (см. табл. 1) и не могут выявлять сывороточные концентрации молекул сердечных тропонинов на уровнях десятков нанogramм на литр, присутствующие в моче.

С развитием технологий иммунохимического анализа и внедрением в клиническую практику высоко- и сверхчувствительных методов обнаружения сTnT и сTnI представления о диагностической значимости кардиоспецифических тропонинов в моче несколько изменились и появились весомые аргументы в пользу существования почечного механизма элиминации тропонинов. Это доказывается несколькими пилотными клиническими исследованиями [54–56], в частности работой P. Pervan et al. [54], где измеряемые (выше нижнего предела детекции) концентрации hs-cTnI обнаружены в утренней порции мочи у всех пациентов. Весьма интересно, что у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, средние мочевые уровни hs-cTnI были достоверно выше, чем в группе контроля (26,59 нг/мл против 14,95 нг/мл;  $p < 0,05$ ) [54]. На основе этих результатов можно предположить, что при более высоком артериальном давлении и СКФ элиминация молекул сTnT и сTnI посредством почечной фильтрации усиливается, что следует учитывать при ведении пациентов.

Согласно недавнему экспериментальному исследованию, помимо почек, важную роль в выведении тропонинов из крови играет печень [57]. Она может рассматриваться как один из органов-мишеней при артериальной гипертензии. Также было показано, что заболевания печени и артериальная гипертензия имеют ряд общих факторов риска и патогенетических механизмов, поэтому эти заболевания у многих пациентов встречаются в сочетании [58]. Тем самым влияние артериальной гипертензии на функцию печени может опосредованно повлиять и на механизмы элиминации сердечных тропонинов из кровотока, и, соответственно, на их сывороточные уровни. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения печеночного механизма элиминации молекул сTnT и сTnI.

### ***Перегрузка и гипертрофия стенки миокарда***

Артериальная гипертензия может вызывать перегрузку мышечной оболочки сердца и усиливать гипертрофию ткани миокарда. Последняя, в свою очередь, коррелирует с сывороточными уровнями сердечных тропонинов [39–41], а это свидетельствует о том, что из гипертрофированных миоцитов высвобождается большее количество белковых молекул сTnT и сTnI. В дополнение к этим сведениям было показано, что у пациентов мужского пола концентрации высокочувствительных сердечных тропонинов (hs-cTnT и hs-cTnI) в сыворотке крови достоверно выше, чем у пациентов женского пола [9, 14, 15, 59]. Данные гендерные особенности сывороточных уровней сердечных тропонинов, по предположению авторов, объясняются различиями в массе миокарда (у мужчин больше) [9, 59].

В литературе также имеются сведения о том, что при резкой перегрузке миокарда развивается стресс стенки левого желудочка, уменьшается кровоснабжение субэндокардиальных слоев мышечной оболочки сердца и гибнут локализованные там кардиомиоциты, что сопровождается высвобождением молекул сердечных тропонинов в кровоток и падением систолической функции миокарда левого желудочка [60].

**О новых возможностях диагностики и мониторинга артериальной гипертензии путем исследования уровней высокочувствительных кардиоспецифических тропонинов T и I в неинвазивно-получаемых биожидкостях**

В качестве альтернативного подхода для диагностики и мониторинга многих кардиоваскулярных патологий, в том числе острого инфаркта миокарда, миокардитов, хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии, можно использовать неинвазивно-получаемые биологические жидкости, к которым относятся слюна и моча [54–56, 61–64]. В нескольких недавних исследованиях с использованием современных иммунохимических методов показано, что уровни hs-cTnI [61, 62] и мозгового натрийуретического пептида [63] в слюне пациентов, страдающих инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью, выше, чем в контрольной группе. В недавнем одноцентровом пилотном исследовании показано, что у пациентов с сахарным диабетом мочевые уровни тропонинов могут иметь прогностическое значение. Так, концентрации hs-cTnI в утренней моче более 4,1 пг/мл ассоциированы с риском развития краткосрочных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В амбулаторных условиях использование данного неинвазивного подхода более удобно и безопасно по сравнению с исследованием сыворотки крови [55]. Эти работы доказывают существование механизма элиминации данных молекул кардиомакеров через гематосаливарный барьер. Учитывая тот факт, что в утренней моче пациентов с артериальной гипертензией уровень hs-cTnI достоверно выше, чем в моче у нормотензивных пациентов, а прием антигипертензивных препаратов приводит к нормализации мочевых концентраций hs-cTnI [54], измерение мочевых уровней hs-cTnI можно считать новым многообещающим инструментом для диагностики и мониторинга пациентов с повышенным артериальным давлением.

Конкретные механизмы, с помощью которых молекулы сердечных тропонинов проходят через трехслойный почечный фильтр (барьер) или гематосаливарный барьер, окончательно не установлены и являются противоречивыми. Целостные молекулы cTnT и cTnI представляют собой относительно крупные белковые молекулы и поэтому не могут беспрепятственно пройти через структурные компоненты почечного и гематосаливарного барьеров. Однако, как отмечалось выше, молекулы cTnT и cTnI чувствительны к действию различных протеаз (кальпаина-1, матриксных металлопротеиназ-2 и -14, тромбина и др.), которые вызывают их фрагментацию на множество частей с более низкой молекулярной массой. Данные небольшие фрагменты, по всей видимости, могут беспрепятственно проходить через поры почечного и гематосаливарного барьеров. Дальнейшее уточнение этих способов фраг-

ментации/выведения cTnT и cTnI и выявление факторов, которые оказывают влияние на фрагментацию/выведение cTnT и cTnI, являются важной задачей и предметом будущих исследований, направленных на повышение диагностической значимости hs-cTnT и hs-cTnI в неинвазивно-получаемых биологических жидкостях и последующее внедрение этих новых способов в современную клиническую практику.

**Заключение**

Согласно проведенному аналитическому обзору, артериальную гипертензию можно считать одной из наиболее значимых причин повышения высокочувствительных сердечных тропонинов (hs-cTnT и hs-cTnI) в сыворотке крови. Повышенные уровни hs-cTnT и hs-cTnI имеют высокую прогностическую ценность, позволяя идентифицировать пациентов, которые подвержены высокому риску развития артериальной гипертензии, а также выявить тех пациентов с артериальной гипертензией и гипертоническим кризом, которые имеют высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в кратко- и долгосрочной перспективе. Механизмы повышения hs-cTnT и hs-cTnI в сыворотке крови и других биологических жидкостях пациентов, страдающих артериальной гипертензией, окончательно неизвестны и требуют дальнейших исследований фундаментального характера. Гипотетически возможными механизмами повышения hs-cTnT и hs-cTnI при артериальной гипертензии являются: активация процессов апоптоза клеток миокарда, повышение мембранной проницаемости кардиомиоцитов, усиление внутри- и внеклеточной фрагментации протеолиза молекул сердечных тропонинов рядом протеолитических ферментов, влияние артериального давления на процессы элиминации молекул сердечных тропонинов посредством клубочковой фильтрации и функциональное состояние печени, повышение перегрузки и гипертрофии стенки миокарда. Весьма интересное и перспективное направление для последующих исследований — уточнение диагностической роли hs-cTnT и hs-cTnI в неинвазивно-получаемых биожидкостях при артериальной гипертензии и ряде других сердечных и внесердечных патологических состояний, вызывающих повреждение миокарда.

**Дополнительная информация**

**Источник финансирования.** Работа выполнена за счет финансирования по месту работы автора.

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явного и потенциального конфликта интересов при написании настоящей статьи.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Chaulin AM. Cardiac troponins: current information on the main analytical characteristics of determination methods and new diagnostic possibilities. *Medwave*. 2021;21(11):e8498. doi: <https://doi.org/10.5867/medwave.2021.11.002132>
2. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289–1367. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
3. Punukollu G, Gowda RM, Khan IA, et al. Elevated serum cardiac troponin I in rhabdomyolysis. *Int J Cardiol*. 2004;96(1):35–40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.04.053>
4. Ricchiutti V, Apple FS. RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle. *Clin Chem*. 1999;45(12):2129–2135. doi: <https://doi.org/10.1093/clinchem/45.12.2129>
5. Messner B, Baum H, Fischer P, et al. Expression of messenger RNA of the cardiac isoforms of troponin T and I in myo-

- pathic skeletal muscle. *Am J Clin Pathol.* 2000;114(4):544–549. doi: <https://doi.org/10.1309/8KCL-UQRF-6EEL-36XK>
6. Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, et al. Elevated Cardiac Troponin T in Patients with Skeletal Myopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(14):1540–1549. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.070>
  7. Дупляков Д.В., Чаулин А.М. Мутации сердечных тропонинов, ассоциированные с кардиомиопатиями // *Кардиология: новости, мнения, обучение.* — 2019. — Т. 7. — № 3. — С. 8–17. [Duplyakov DV, Chaulin AM. Mutations of heart troponines, associated with cardiomyopathies. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie. Cardiology: News, Opinions, Training.* 2019;7(3):8–17. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24411/2309-1908-2019-13001>
  8. Chaulin AM. Elevation Mechanisms and Diagnostic Consideration of Cardiac Troponins under Conditions Not Associated with Myocardial Infarction. Part 1. *Life (Basel).* 2021;11(9):914. doi: <https://doi.org/10.3390/life11090914>
  9. Чаулин А.М., Абашина О.Е., Дупляков Д.В. Высококчувствительные сердечные тропонины (hs-Tn): методы определения и основные аналитические характеристики // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2021. — Т. 20. — № 2. — С. 2590. [Chaulin AM, Abashina OE, Duplyakov DV. High-sensitivity cardiac troponins: detection and central analytical characteristics. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(2):2590. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2590>
  10. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC) / American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) / World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. *Glob Heart.* 2018;13(4):305–338. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghheart.2018.08.004>
  11. Chaulin AM. Main analytical characteristics of laboratory methods for the determination of cardiac troponins: A review from the historical and modern points of view. *Orv Hetil.* 2022;163(1):12–20. doi: <https://doi.org/10.1556/650.2021.32296>
  12. Garcia-Osuna A, Gaze D, Grau-Agramunt M, et al. Ultrasensitive quantification of cardiac troponin I by a Single Molecule Counting method: Analytical validation and biological features. *Clin Chim Acta.* 2018;486:224–231. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.08.015>
  13. Chaulin AM. Cardiac Troponins Metabolism: From Biochemical Mechanisms to Clinical Practice (Literature Review). *Int J Mol Sci.* 2021;22(20):10928. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms222010928>
  14. Haeckel R. The influence of age and other biological variables on the estimation of reference limits of cardiac troponin T. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(5):685–687. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-1082>
  15. Bohn MK, Higgins V, Kavsak P, et al. High-Sensitivity Generation 5 Cardiac Troponin T Sex- and Age-Specific 99th Percentiles in the CALIPER Cohort of Healthy Children and Adolescents. *Clin Chem.* 2019;65(4):589–591. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.299156>
  16. Chaulin AM, Duplyakov DV. On the potential effect of circadian rhythms of cardiac troponins on the diagnosis of acute myocardial infarction. *Signa Vitae.* 2021;17(3):79–84. doi: <https://doi.org/10.22514/sv.2021.050>
  17. Chaulin AM, Duplyakova PD, Duplyakov DV. Circadian rhythms of cardiac troponins: Mechanisms and clinical significance. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3S):4061. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4061>
  18. Sigurdardottir FD, Lyngbakken MN, Holmen OL, et al. Relative Prognostic Value of Cardiac Troponin I and C-Reactive Protein in the General Population (from the Nord-Trøndelag Health [HUNT] Study). *Am J Cardiol.* 2018;121(8):949–955. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.01.004>
  19. Chaulin AM, Duplyakov DV. MicroRNAs in Atrial Fibrillation: Pathophysiological Aspects and Potential Biomarkers. *International Journal of Biomedicine.* 2020;10(3):198–205. doi: [https://doi.org/10.21103/Article10\(3\)\\_RA3](https://doi.org/10.21103/Article10(3)_RA3)
  20. Ukena C, Kindermann M, Mahfoud F, et al. Diagnostic and prognostic validity of different biomarkers in patients with suspected myocarditis. *Clin Res Cardiol.* 2014;103(9):743–751. doi: <https://doi.org/10.1007/s00392-014-0709-z>
  21. Chaulin AM, Abashina OE, Duplyakov DV. Pathophysiological mechanisms of cardiotoxicity in chemotherapeutic agents. *Russian Open Medical Journal.* 2020;9:e0305. doi: <https://doi.org/10.15275/rusomj.2020.0305>
  22. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Аритмогенные эффекты доxorубина // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* — 2020. — Т. 9. — № 3. — С. 69–80. [Chaulin AM, Duplyakov DV. Arrhythmogenic effects of doxorubicin. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2020;9(3):69–80. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-3-69-80>
  23. Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE, et al. BARI 2D Study Group. Troponin and Cardiac Events in Stable Ischemic Heart Disease and Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(7):610–620. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415921>
  24. Samaha E, Brown J, Brown F, et al. High-sensitivity cardiac troponin T increases after stress echocardiography. *Clin Biochem.* 2019;63:18–23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.11.013>
  25. Omland T, Aakre KM. Cardiac Troponin Increase after Endurance Exercise. *Circulation.* 2019;140(10):815–818. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042131>
  26. Caligiuri SP, Austria JA, Pierce GN. Alarming Prevalence of Emergency Hypertension Levels in the General Public Identified by a Hypertension Awareness Campaign. *Am J Hypertens.* 2017;30(3):236–239. doi: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw136>
  27. Lindner G, Pfortmueller CA, Braun CT, et al. Non-acute myocardial infarction-related causes of elevated high-sensitive troponin T in the emergency room: A cross-sectional analysis. *Intern Emerg Med.* 2014;9(3):335–339. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-013-1030-y>
  28. Long B, Long DA, Tannenbaum L, et al. An emergency medicine approach to troponin elevation due to causes other than occlusion myocardial infarction. *Am J Emerg Med.* 2020;38(5):998–1006. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.12.007>
  29. Masri W, Le Guillou E, Hamdi E, et al. Troponin elevation in other conditions than acute coronary syndromes. *Ann Biol Clin (Paris).* 2017;75(4):411–419. doi: <https://doi.org/10.1684/abc.2017.1262>
  30. Harvell B, Henrie N, Ernst AA, et al. The meaning of elevated troponin I levels: Not always acute coronary syndromes. *Am J Emerg Med.* 2016;34(2):145–148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.09.037>
  31. Afonso L, Bandaru H, Rathod A, et al. Prevalence, determinants, and clinical significance of cardiac troponin-I elevation in individuals admitted for a hypertensive emergency. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13(8):551–556. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00476.x>
  32. Papadopoulos DP, Sanidas EA, Viniou NA, et al. Cardiovascular hypertensive emergencies. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(2):5. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-014-0515-z>
  33. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
  34. Acosta G, Amro A, Aguilar R, et al. Clinical Determinants of Myocardial Injury, Detectable and Serial Troponin Levels among Patients with Hypertensive Crisis. *Cureus.* 2020;12(1):e6787. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.6787>
  35. Pattanshetty DJ, Bhat PK, Aneja A, et al. Elevated troponin predicts long-term adverse cardiovascular outcomes in hypertensive crisis: A retrospective study. *J Hypertens.* 2012;30(12):2410–2415. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283599b4f>
  36. Talha Ayub M, Torres C, Del Cid J, et al. The prognostic significance of highly sensitive cardiac troponin i elevation in patients presenting with hypertensive crisis. *Circulation.* 2019;140:A16333. doi: [https://doi.org/10.1161/circ.140.suppl\\_1.16333](https://doi.org/10.1161/circ.140.suppl_1.16333)

37. Omondi A, Villablanca Spinetto P, Kargoli F, et al. Prevalence and prognostic significance of cardiac troponin-T elevation in patients admitted with hypertensive crises. *JACC*. 2017;69:1803. doi: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(17\)35192-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(17)35192-6)
38. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA*. 2010;304(22):2503–2512. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1768>
39. McEvoy JW, Chen Y, Nambi V, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Risk of Hypertension. *Circulation*. 2015;132(9):825–833. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014364>
40. Uçar H, Gür M, Kivrak A, et al. High-sensitivity cardiac troponin T levels in newly diagnosed hypertensive patients with different left ventricle geometry. *Blood Press*. 2014;23(4):240–247. doi: <https://doi.org/10.3109/08037051.2013.840429>
41. Cheng W, Li B, Kajstura J, et al. Stretch-induced programmed myocyte cell death. *J Clin Invest*. 1995;96(5):2247–2259. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI118280>
42. Singh K, Xiao L, Remondino A, Sawyer DB, et al. Adrenergic regulation of cardiac myocyte apoptosis. *J Cell Physiol*. 2001;189(3):257–265. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.10024>
43. Dalal S, Connelly B, Singh M, et al. NF2 signaling pathway plays a pro-apoptotic role in  $\beta$ -adrenergic receptor stimulated cardiac myocyte apoptosis. *PLoS One*. 2018;13(4):e0196626. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196626>
44. Weil B., Suzuki G, Young RF, et al. Troponin release and reversible left ventricular dysfunction after transient pressure overload. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(25):2906–2916. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.029>
45. Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, et al. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation*. 2001;103(16):2035–2037. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.16.2035>
46. Chaulin AM. Phosphorylation and Fragmentation of the Cardiac Troponin T: Mechanisms, Role in Pathophysiology and Laboratory Diagnosis. *International Journal of Biomedicine*. 2021;11(3):250–259. doi: [https://doi.org/10.21103/Article11\(3\)\\_RA2](https://doi.org/10.21103/Article11(3)_RA2)
47. Maekawa A, Lee J-K, Nagaya T, et al. Overexpression of calpastatin by gene transfer prevents troponin I degradation and ameliorates contractile dysfunction in rat hearts subjected to ischemia/reperfusion. *J Mol Cell Cardiol*. 2003;35(10):1277–1284. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-2828\(03\)00238-4](https://doi.org/10.1016/s0022-2828(03)00238-4)
48. Katrukha IA, Kogan AE, Vylegzhanina AV, et al. Thrombin-Mediated Degradation of Human Cardiac Troponin T. *Clin Chem*. 2017;63(6):1094–1100. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.266635>
49. Derhaschnig U, Testori C, Riedmueller E, et al. Hypertensive emergencies are associated with elevated markers of inflammation, coagulation, platelet activation and fibrinolysis. *J Hum Hypertens*. 2013;27(6):368–373. doi: <https://doi.org/10.1038/jhh.2012.53>
50. Lazzarino AI, Hamer M, Gaze D, et al. 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: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.070>
51. Hessel MHM, Atsma DE, van der Valk EJM, et al. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch*. 2008;455(6):979–986. doi: <https://doi.org/10.1007/s00424-007-0354-8>
52. Dubin RF, Li Y, He J, et al. CRIC Study Investigators. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients: A cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC). *BMC Nephrol*. 2013;14:229. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-229>
53. Ziebig R, Lun A, Hocher B, et al. Renal elimination of troponin T and troponin I. *Clin Chem*. 2003;49(7):1191–1193. doi: <https://doi.org/10.1373/49.7.1191>
54. Pervan P, Svaguša T, Prkacin I, et al. Urine high sensitive Troponin I measuring in patients with hypertension. *Signa Vitae*. 2017;13:62–64. doi: <https://doi.org/10.22514/SV13.062017.13>
55. Chen J-Y, Lee S-Y, Li Y-H, et al. Urine High-Sensitivity Troponin I Predict Incident Cardiovascular Events in Patients with Diabetes Mellitus. *J Clin Med*. 2020;9(12):3917. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9123917>
56. Potkonjak AM, Rudman SS, Gabaj NN, et al. Urinary troponin concentration as a marker of cardiac damage in pregnancies complicated with preeclampsia. *Med Hypotheses*. 2020;144:110252. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110252>
57. Muslimovic A, Fridén V, Tenstad O, et al. The Liver and Kidneys mediate clearance of cardiac troponin in the rat. *Sci Rep*. 2020;10(1):6791. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63744-8>
58. Rahman S, Islam S, Haque T, et al. Association between serum liver enzymes and hypertension: a cross-sectional study in Bangladeshi adults. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):128. doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01411-6>
59. Gore MO, Seliger SL, Defilippi CR, et al. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(14):1441–1448. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.12.032>
60. Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med*. 2005;142(9):786–791. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-9-200505030-00015>
61. Chaulin AM, Duplyakova PD, Bikbaeva GR, et al. 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. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3814>
62. Chaulin AM, Karslyan LS, Bazyuk EV, et al. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologiya*. 2019;59(11):66–75. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.11.n414>
63. Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased natriuretic peptides not associated with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25:4140. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4140>
64. Joharimoghdam A, Tajdini M, Bozorgi A. Salivary B-type natriuretic peptide: A new method for heart failure diagnosis and follow-up. *Kardiol Pol*. 2017;75(1):71–77. doi: <https://doi.org/10.5603/KP.a2016.0097>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Чаулин Алексей Михайлович**, аспирант, врач [**Aleksey M. Chaulin**, MD, PhD Student]; **адрес:** 443001, Самара, ул. Арцыбушевская, д. 171 | **address:** 171, Artsibyeshevskaya str., 443001, Samara, Russia]; **e-mail:** alekseymikhailovich22976@gmail.com, **SPIN-код:** 1107-0875, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2712-0227>