Чаулин А.М. ✉, Дупляков Д.В.

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара, Россия

Современные представления о диагностическом значении и механизмах повышения уровней сердечных тропонинов при артериальной гипертензии в биологических жидкостях человека

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Чаулин А.М., Дупляков Д.В.; сбор и обработка данных – Чаулин А.М., Дупляков Д.В.; написание текста – Чаулин А.М.; редактирование статьи – Дупляков Д.В.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Подана: 03.08.2021

Принята: 31.01.2022

Контакты: alekseymichailovich22976@gmail.com

Резюме

На фоне улучшения чувствительности лабораторных методов детекции сердечных тропонинов (сТн) открылись новые диагностические возможности для их применения в клинической практике. Новые высокочувствительные методы определения тропонинов (hs-сТн) позволяют выявлять даже самые незначительные повреждения кардиомиоцитов при многих сердечных и системных заболеваниях, и степень повышения hs-сТн, как правило, имеет значительную диагностическую и/или прогностическую ценность. Многие из таких заболеваний, в частности артериальная гипертензия (АГ), могут протекать латентно и в последующем часто приводить к возникновению ряда опасных и тяжелых осложнений в виде острого инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, инсульта и др. Поэтому раннее выявление пациентов с АГ, имеющих повышенный риск возникновения данных осложнений, будет иметь большое значение для улучшения лечебно-профилактических мероприятий в клинической практике. В данной статье подробно обсуждаются возможность использования и диагностическое значение повышенных уровней hs-сТн в биологических жидкостях у пациентов, страдающих АГ. Отдельное внимание уделено механизмам повышения hs-сТн при АГ в биологических жидкостях человека.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, диагностика, сердечные тропонины, высокочувствительные методы, механизмы повышения

Chaulin A. ✉, Duplyakov D.

Samara State Medical University, Samara, Russia

Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia

Modern Ideas about the Diagnostic Significance and Mechanisms of Increasing the Levels of Cardiac Troponins in Arterial Hypertension in Human Biological Fluids

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design of the study – Chaulin A., Duplyakov D.; data collection and processing – Chaulin A., Duplyakov D.; writing of the manuscript – Chaulin A.; editing of the manuscript – Duplyakov D.

Funding. The study had no funding.

Submitted: 03.08.2021

Accepted: 31.01.2022

Contacts: alekseymichailovich22976@gmail.com

Abstract

Against the background of improving the sensitivity of laboratory methods for detecting cardiac troponins (cTn), new diagnostic opportunities have opened up for their use in clinical practice. New highly sensitive methods for determining troponins (hs-cTn) make it possible to detect even the most insignificant damage to cardiomyocytes in many cardiac and systemic diseases, and the degree of increase in hs-cTn, as a rule, has significant diagnostic and/or prognostic value. Many of these diseases, in particular arterial hypertension (AH), can occur latently and subsequently often lead to a number of dangerous and severe complications in the form of acute myocardial infarction, heart failure, stroke and others. Therefore, earlier identification of patients with hypertension who have an increased risk of these complications will be important for improving therapeutic and preventive measures in clinical practice. This article discusses in detail the possibility of using and the diagnostic value of elevated levels of hs-cTn in biological fluids in patients suffering from AH. Special attention is paid to the mechanisms of increasing hs-cTn in hypertension in human biological fluids.

Keywords: arterial hypertension, diagnostics, cardiac troponins, highly sensitive methods, mechanisms of increase

■ ВВЕДЕНИЕ

Клинико-диагностическая ценность сывороточных уровней сердечных тропонинов (сTnT и сTnI) зависит в первую очередь от метода их определения и весьма значительным образом различается у ранее используемых (низкочувствительных и умеренно чувствительных) и современных (высокочувствительных и ультрачувствительных, hs-cTnT и hs-cTnI) иммунохимических методов определения сTnT и сTnI [1, 2]. Методы определения сTnT и сTnI непрерывно развиваются от момента создания в конце 90-х годов двумя независимыми исследовательскими группами под руководством В. Cummins и Н. Katus соответственно [3, 4]. По мере того как методы

определения cTnT и cTnI развивались, происходили значимые изменения наших представлений о биологии и клинко-диагностической ценности данных биомаркеров [5, 6]. Так, например, иммуноанализы первого и второго поколения, условно называемые низкочувствительными, могли выявлять только крупноочаговые острые инфаркты миокарда и время выявления диагностически значимых уровней cTnT и cTnI от момента появления боли в грудной клетке было весьма значительным (в среднем 12–24 часа). Кроме того, данные методы имели выраженный недостаток в виде перекрестных (неспецифических) реакций диагностических антител (анти-cTnT и анти-cTnI) с молекулами скелетных тропонинов, что приводило к частым ложноположительным результатам у ряда пациентов, имеющих повреждения скелетных мышц (при различных наследственных и приобретенных скелетных миопатиях) или после тяжелых физических нагрузок [7]. Это обстоятельство, пожалуй, сыграло решающую роль в формировании вероятно ошибочных гипотез относительно экстракардиальной экспрессии сердечных тропонинов в скелетных мышцах [8–12]. Так, австрийский исследователь J. Schmid и его коллеги в недавнем исследовании не подтвердили данные о существовании экстракардиальной экспрессии cTnT и cTnI в образцах скелетных мышц, полученных от пациентов с наследственными и приобретенными скелетными миопатиями [12]. Хотя до этой работы многие исследовательские группы, включая F. Apple et al. [8], V. Ricchiutti et al. [9], B. Messner et al. [10] и A. Jaffe et al. [11], последовательно отмечали экстракардиальную экспрессию в поперечно-полосатых скелетных мышцах человека и возможность повышения уровней cTnT и cTnI, обусловленных повреждением именно скелетных мышц, а не сердечной. Хотя недавнее исследование J. Schmid et al. не подтвердило гипотезу о возможной внесердечной экспрессии cTnT и cTnI, оно выявило весьма важную проблему, заключающуюся в перекрестной реактивности современных анти-cTnT и анти-cTnI антител (которые являются ключевыми компонентами высокочувствительных иммуноанализов) со скелетными тропонинами, что приводило к ложноположительному повышению уровней hs-cTnT и hs-cTnI у пациентов, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Весьма примечательно, что перекрестная реактивность значительно более характерна для hs-cTnT (уровни повышены почти у 70% пациентов со скелетными миопатиями) и менее свойственна hs-cTnI (уровни повышены всего у 4% пациентов со скелетными миопатиями) [12]. Таким образом, проблема перекрестной (неспецифической) реактивности сохранилась даже у самых современных тропониновых иммуноанализов, что говорит о необходимости проводить дополнительные исследования по выяснению причин подобного феномена и их коррекции.

Хотя абсолютная кардиоспецифичность сердечных тропонинов у большинства исследователей не вызывает сомнения, существует множество причин и механизмов повышения их уровней при некардиальных и системных состояниях, причем как физиологических, так и патологических [13, 14]. Данное обстоятельство, с одной стороны, может затруднять дифференциальную диагностику ОИМ от данных состояний, но с другой – открывает дополнительные диагностические возможности для использования в практической медицине [14]. В целом, на данный момент все причины повышения сердечных тропонинов, которые не связаны с ОИМ, условно можно объединить в три группы (см. рисунок). И следует отметить, что именно высокочувствительные методы определения тропонинов выявили значительную часть данных причин повышения cTnT и cTnI.

**ПРИЧИНЫ ПОВЫШЕНИЯ СЕРДЕЧНЫХ ТРОПОНИНОВ,
КОТОРЫЕ НЕ СВЯЗАНЫ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ****КАРДИАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ**

- Наследственные кардиомиопатии
- Сердечная недостаточность
- Синдром Такоубо
- Воспалительные поражения миокарда (миокардит, эндо-/перимиокардит)
- Сердечные аритмии
- Прием препаратов, имеющих кардиотоксические эффекты: химиотерапевтические средства (доксорубицин), адрено- и симпатомиметики (дофамин, норэпинефрин), наркотические средства (кокаин, метамфетамин)
- Операции на сердце

НЕКАРДИАЛЬНЫЕ И СИСТЕМНЫЕ СОСТОЯНИЯ

- Физические нагрузки
- Психозомоциональный стресс
- Артериальная гипертензия и гипертонический криз
- Системная воспалительная реакция (сепсис)
- Хроническая почечная недостаточность
- Тромбоэмболия легочной артерии
- Хроническая обструктивная болезнь легких
- Сахарный диабет
- Поражения центральной нервной системы (инсульты, субарахноидальное кровоизлияние)
- Системная гипоксия

ПРЕАНАЛИТИЧЕСКИЕ И АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

- Перекрестная (ложноположительная) реакция со скелетными изоформами тропонинов
- Ложноположительные реакции, обусловленные влиянием гетерофильных антител, ревматоидного фактора, щелочной фосфатазы, биотина
- Нарушение преаналитического этапа (подготовки пациента, техники взятия и пробоподготовки образцов крови): гемолиз, липемия, иктеричность, фибриновые сгустки

Основные причины повышения сердечных тропонинов в сыворотке крови, которые могут быть не связаны с ОИМ, с изменениями и дополнениями [13]

The main reasons for the increase in cardiac troponins in the blood serum, which may not be associated with AMI, with changes and additions [13]

С усовершенствованием тропониновых иммуноанализов значимым образом изменились и наши представления об их биохимии/биологии. Так, например, до появления высокочувствительных иммуноанализов cTnT и cTnI считались строго внутриклеточными молекулами, обнаружение которых в сыворотке крови рассматривалось в качестве ключевого диагностического критерия ОИМ [15]. При появлении же первых высокочувствительных иммуноанализов в 2007–2010 гг. сердечные тропонины стали выявляться у значительного числа (более чем у 50%) обследованных здоровых лиц (при использовании высокочувствительных иммуноанализов 1-го поколения). Последующее совершенствование высокочувствительных иммуноанализов привело к еще более значимому повышению чувствительности, и данные иммуноанализы обозначились как высокочувствительные иммуноанализы 2-го, 3-го поколений, и наконец, самые современные иммунохимические методы также называют ультрачувствительными иммуноанализами (см. таблицу). Последние методы способны выявлять практически единичные молекулы в сыворотке крови у всех обследуемых полностью здоровых пациентов, что позволяет рассматривать молекулы cTnT и cTnI в качестве продуктов нормального метаболизма сердечных миоцитов [15, 16]. Однако данное утверждение является справедливым только в том случае,

если сывороточные уровни hs-cTnT и/или hs-cTnI менее 99-го перцентиля (верхней границы нормы), тогда как при превышении 99-го перцентиля уровни hs-cTnT и hs-cTnI могут свидетельствовать о наличии какого-либо острого или хронического патологического процесса, вовлекающего ткань миокарда. Высокочувствительные иммуноанализы также выявили зависимость уровней hs-cTnT и hs-cTnI от гендерных и возрастных особенностей пациентов, что предлагается учитывать в современных алгоритмах диагностики ОИМ [14, 16–19]. Весьма примечательными являются сведения о существовании циркадных ритмов hs-cTnT и hs-cTnI, согласно которым утренние концентрации выше вечерних [20–22], что, по мнению исследователей, обусловлено повышенной активностью симпатoadреналовой, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и коагулологической систем в утреннее время суток [21], что является эволюционно выработанным приспособительным механизмом для периода бодрствования [23]. При этом были описаны случаи, согласно которым циркадные колебания уровней hs-cTnT даже могут повлиять на диагностику ОИМ [22]. При анализе дизайна исследования N. van der Linden et al. возникает предположение, что на степень циркадных колебаний hs-cTnT и hs-cTnI могут оказывать влияние сопутствующие (коморбидные) патологии, в частности хроническая почечная недостаточность (ХПН) [22]. Учитывая широкое распространение пациентов, страдающих коморбидными патологиями [24], значимость влияния циркадных ритмов hs-cTnT и hs-cTnI на диагностику ОИМ может оказаться весьма существенной. Таким образом, необходимы дальнейшие более крупные исследования для установления потенциального точного влияния циркадных ритмов hs-cTnT и hs-cTnI на диагностику ОИМ и в случае подтверждения таковых – последующее отражение данных особенностей в современных диагностических алгоритмах.

Стоит также отметить, что благодаря современным методам определения hs-cTnT и hs-cTnI открылись новые диагностические возможности использования этих биомаркеров в практической медицине. В частности, было продемонстрировано, что

Классификация тропониновых иммуноанализов в соответствии с их чувствительностью
Classification of troponin immunoassays according to their sensitivity

Классификация иммуноанализов в соответствии с их чувствительностью	Нижний предел определения (минимальная определяемая концентрация) сердечных тропонинов, нг/л	Количество обследованных здоровых пациентов, у которых определяются сердечные тропонины (выше 0 нг/л, но не более 99-го перцентиля), %
Низкочувствительные иммуноанализы	500–1000	0
Умеренно чувствительные иммуноанализы	50–100	<50
Высокочувствительные иммуноанализы 1-го поколения	20–50	50–75
Высокочувствительные иммуноанализы 2-го поколения	10–20	75–95
Высокочувствительные иммуноанализы 3-го поколения	1–10	>95
Высокочувствительные иммуноанализы 4-го поколения («ультрачувствительные»)	<1	99–100

уровни hs-cTnT и hs-cTnI могут быть использованы для оценки риска развития ССЗ (ОИМ, инсульта, сердечной недостаточности) [25], при установлении прогноза пациентов как с сердечными (миокардиты, эндокардиты, кардиомиопатии), так и внесердечными нозологиями (ХПН, сепсис, тромбоэмболия легочной артерии, хроническая обструктивная болезнь легких, инсульт, онкологические заболевания и др.) [26–31], выявлении латентных форм ишемической болезни сердца (ИБС) при помощи нагрузочных проб (физической или фармакологической нагрузки) с последующей оценкой уровня тропонинов [32], а также мониторинге степени повреждения миокарда при проведении кардиотоксической противоопухолевой химиотерапии [30, 31].

Одной из значимых причин повышений сердечных тропонинов, которая заслуживает отдельного внимания, является артериальная гипертензия (АГ). При очень большом количестве обзорных статей, посвященных обсуждению прогностического значения hs-cTnT и hs-cTnI при многих указанных выше сердечных и несердечных состояниях, недостаточное внимание уделяется такой важной патологии, как артериальная гипертензия. Следует отметить, что отдельные обзорные статьи, посвященные подробному обсуждению диагностического/прогностического значения hs-cTnT и hs-cTnI и возможных механизмов высвобождения молекул сердечных тропонинов из миокарда при АГ, на данный момент отсутствуют.

Цель настоящего обзора – рассмотреть клинико-диагностическую ценность hs-cTnT и hs-cTnI при АГ в биологических жидкостях человека, а также потенциальные механизмы, лежащие в основе повышения концентрации hs-cTnT и hs-cTnI при АГ.

По современным данным, АГ оказывает огромное влияние на риск сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и качество жизни пациентов во всем мире [33]. Было установлено, что артериальная гипертензия является причиной развития у пациентов примерно 54% случаев инсульта и 47% случаев ИБС ежегодно. В 2013 году Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) АГ была признана главным фактором риска, связанным со смертностью населения во всем мире [33]. При этом распространенность АГ в общей популяции может быть гораздо выше, чем считается в настоящее время, и многие пациенты, имеющие высокое артериальное давление (АД), зачастую могут не знать об этом и не получать соответствующее лечение, что вызывает особые опасения у практикующих врачей и исследователей. В ряде случаев уровни артериального давления могут достигать до очень высоких показателей, а пациенты могут об этом даже не догадываться. Так, например, в исследовании S. Caligiuri с коллегами установили, что примерно 50% людей из общей популяции имеют повышенное АД, при этом у 2% уровни АД составили более 180/110 мм рт. ст. и они не принимали антигипертензивные препараты, поскольку не знали о своем гипертоническом состоянии [33].

Сердечные тропонины при артериальной гипертензии: данные клинических исследований

Как отмечалось ранее, причины и механизмы повышения hs-cTnT и hs-cTnI крайне многообразны и в большинстве случаев они далеко не всегда свидетельствуют о наличии ОИМ. Так, в крупном ретроспективном исследовании G. Lindner et al. были проанализированы основные причины повышения hs-cTnT у пациентов (n=1573), поступивших в отделение неотложной помощи с жалобами на боль в груди с подозрением на ОИМ. Однако из них только у чуть более 10% (175 пациентов) впоследствии был подтвержден диагноз ОИМ, а у 1389 поступивших пациентов имелись другие никак не связанные с

ОИМ причины повышения hs-cTnT. При анализе причин повышения оказалось, что наиболее значимыми из них являются следующие: ХПН, церебральная ишемия, сердечная недостаточность, легочная эмболия, миокардит, АГ. В 30% случаев причину повышения hs-cTnT авторам не удалось установить [34]. Можно предположить, что какая-то часть данных случаев была обусловлена ложноположительными результатами и субклиническими повреждениями миокарда при ряде других нозологий.

В нескольких исследованиях показано, что у пациентов, не имеющих ССЗ, уровни hs-cTnT и hs-cTnI предшествуют развитию АГ и структурным изменениям сердца, связанным с АГ [35–38]. Так, даже ранние предгипертензивные состояния могут вызывать ранние структурные (субклинические) изменения сердца, такие как гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), давая потенциальные возможности для начала профилактических мероприятий при выявлении ГЛЖ [37, 38]. Хронические субклинические повреждения миокарда, которые хорошо выявляются современными высокочувствительными тропониновыми иммуноанализами, также являются ранними факторами риска формирования АГ в общей популяции. В крупном исследовании J. McEvoy et al., включившем 6516 здоровых людей без признаков ССЗ, исходные концентрации были связаны с риском развития АГ и ГЛЖ в течение 6-летнего периода наблюдения [36]. Это исследование подчеркивает возможность использования уровней hs-cTnT в качестве лабораторных биомаркеров для оценки риска развития АГ, что позволит выявить тех пациентов, кому следует проводить комплекс лечебно-профилактических мероприятий для предотвращения АГ и дальнейших следующих за АГ опасных сердечно-сосудистых осложнений. По данным исследования H. Uçar с соавт., уровни hs-cTnT у пациентов с АГ и предгипертензивным состоянием ассоциированы с ГЛЖ и ухудшением геометрических эхокардиографических параметров левого желудочка, включая индекс массы левого желудочка и толщину стенки левого желудочка [38].

По данным некоторых работ, АГ может непосредственно приводить к повреждению кардиомиоцитов и вызывать повышение уровней сердечных тропонинов, определяемых высокочувствительными методами. Так, B. Harvell et al. отметили, что АГ является четвертой по значимости причиной повышения hs-cTnI после таких состояний, как ОИМ, после инфекционных заболеваний и ХПН [39]. В ретроспективном исследовании L. Afonso et al., включившем 576 пациентов, обнаружено, что уровень hs-cTnI повышен у 32% пациентов, страдающих АГ. Средние пиковые концентрации сердечного тропонина I в сыворотке крови составили $4,06 \pm 14,6$ нг/мл. Авторы также выявили, что пациенты с АГ и повышенным уровнем hs-cTnI имели более низкую фракцию выброса левого желудочка, повышенную частоту сердечных сокращений и более высокую распространенность сахарного диабета по сравнению с пациентами, страдающими АГ, но с нормальным уровнем hs-cTnI [40].

Согласно литературным данным, примерно у 1–2% пациентов, страдающих АГ в течение жизни, разовьется гипертонический криз (ГК) [41]. При ГК уровни систолического и диастолического АД превышают отметки в 180 и 120 мм рт. ст. соответственно, создавая высокую угрозу для жизни пациентов. Показано, что без медикаментозного лечения уровень смертности при ГК составляет 70% и 90% в течение одного года и пяти лет соответственно [41, 42]. При этом среди всех органов-мишеней наиболее часто поражаемой тканью является миокард, что можно выявить при помощи высокочувствительных методов определения сердечных тропонинов. Так, G. Acosta et al. в недавнем исследовании обнаружили, что у 15% пациентов с ГК отмечается

повышение концентрации hs-cTnT выше диагностического порога (99-го перцентилля) для ОИМ (>15 нг/л) [42]. Повышенный уровень сердечных тропонинов при ГК предсказывает долгосрочные неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы. Так, по данным D. Pattanshetty с соавт., серьезные неблагоприятные сердечные или цереброваскулярные события (МАССЕ) (ОИМ, нестабильная стенокардия, ГК, отек легких, инсульт) развивались в течение двухлетнего периода наблюдения гораздо чаще у тех пациентов с ГК, которые имели повышенный уровень hs-cTnI (71%), по сравнению с пациентами, у которых уровень hs-cTnI был в пределах нормы (38%). Кроме того, у пациентов с повышенным уровнем hs-cTnI также чаще выявлялась obstructивная ИБС (отношение шансов (ОШ) 8,97; 95% доверительный интервал (ДИ) = 1,4–55,9; $P<0,01$) [43]. В другом ретроспективном когортном исследовании, включившем 929 пациентов с ГК, повышенный уровень hs-cTnI был зафиксирован примерно у трети пациентов. При этом у пациентов с повышенными уровнями hs-cTnI чаще развивались такие неблагоприятные события, как инфаркт миокарда (66% против 34%; ОШ 4,74; 95% ДИ 2,74–8,20; $p<0,001$) и отек легких (50% против 30%; ОШ 2,31; 95% ДИ 1,24–4,30; $p=0,007$). Даже после поправки на соответствующие ковариаты (пол, раса, история сахарного диабета, сердечная недостаточность, ХПН и ИБС) прогностическая ценность hs-cTnI в выявлении оставалась значимой [44].

Таким образом, cTnT и cTnI, определяемые при помощи современных высоко- и ультрачувствительных иммуноанализов, позволяют выявлять незначительные и субклинические повреждения миокарда во время предгипертензивного состояния (до развития АГ), непосредственно при АГ и ГК. При этом повышенные уровни hs-cTnT и hs-cTnI имеют высокую прогностическую ценность, позволяя идентифицировать тех пациентов с АГ и ГК, которым необходимо более тщательное обследование и применение комплекса лечебно-профилактических мероприятий для снижения риска развития опасных нежелательных последствий и осложнений в дальнейшем.

Возможные механизмы, лежащие в основе повышения уровней hs-cTnT и hs-cTnI в биологических жидкостях человека при АГ

В целом, можно выделить следующие потенциальные механизмы повышения hs-cTnT и hs-cTnI в биологических жидкостях при АГ и ГК: 1) активация процессов запрограммированной гибели клеток (апоптоз), обусловленной избыточным растяжением ткани миокарда и усилением активности адренергической системы; 2) активация процессов протеолитической деградации молекул cTnT и cTnI различными ферментами внутри кардиомиоцитов и в сыворотке крови; 3) повышение мембранной проницаемости кардиомиоцитов, обусловленное перегрузкой миокарда и/или повреждением белково-липидных компонентов мембраны протеазами; 4) влияние АД на процессы элиминации cTnT и cTnI из сыворотки крови путем фильтрации в почках и на функциональную активность печени; 5) усиление гипертрофии миокарда, обусловленное повышением АД и высвобождения молекул из кардиомиоцитов; 6) стресс/напряжение стенки левого желудочка.

1. Активация процессов запрограммированной гибели клеток (апоптоз), обусловленной избыточным растяжением ткани миокарда и усилением активности адренергической системы. Согласно ряду экспериментальных работ, АГ и ГК повышают нагрузку на миокард, вызывая растяжение его стенок, которое может активировать апоптоз сердечных миоцитов. Так, в экспериментальном исследовании W. Cheng

et al. продемонстрировано, что растяжение стенок миокарда тесно связано с активацией процессов запрограммированной гибели клеток путем усиления окислительного стресса (генерации активных форм кислорода и азота) и повышением экспрессии регулятора апоптоза – белка Fas [45]. Еще одним механизмом, который может усиливать процессы апоптоза кардиомиоцитов при АГ и ГК, 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 по цАМФ-зависимому и NF2-зависимому механизмам соответственно [46, 47]. Апоптоз кардиомиоцитов может приводить к значимому повышению уровней cTnT и cTnI даже при отсутствии некротических процессов. 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 минут после введения фенилэфрина, а через 1 час концентрация тропонина T составила весьма высокие значения (856 ± 956 нг/л) и в дальнейшем продолжала повышаться несколько медленнее, достигнув показателей $1,462 \pm 1,691$ нг/л через 24 часа от момента начала эксперимента [48]. Важно отметить, что резкая динамика прироста уровней hs-cTnT в первые часы в данном эксперименте отличается от динамики повышения сывороточных уровней тропонинов при ОИМ. Это обусловлено тем, что при отсутствии блокировки русла коронарных артерий молекулы cTnT попадают в общий кровоток быстрее, в отличие от стойкой окклюзии коронарных сосудов, характерной для ОИМ в первые часы. Резкий подъем кардиомаркеров, включая тропонин T, возможен в случае реканализации коронарного сосуда (феномен «вымывания»).

2. Активация процессов протеолитической деградации молекул cTnT и cTnI различными ферментами внутри кардиомиоцитов и в сыворотке крови. Одним из возможных механизмов высвобождения молекул cTnT и cTnI при АГ являются процессы протеолитической деградации, которые вызывают фрагментацию молекул cTnT и cTnI на такие небольшие фрагменты, которые, предположительно, смогут пройти через неповрежденную (интактную) клеточную мембрану. Так, показано, что механическое растяжение кардиомиоцитов, обусловленное перегрузкой давлением и/или объемом, запускает каскад внутриклеточных сигналов, ведущих к активации ряда внутриклеточных протеиназ, включая матриксную металлопротеиназу-2 (ММП-2) и матриксную металлопротеиназу-14 (ММП-14) [49, 50]. Данные ферменты расщепляют молекулу cTnI внутри кардиомиоцитов на более мелкие фрагменты [49–51], облегчая их высвобождение во внеклеточное пространство через целостную мембрану кардиомиоцита.

Кроме того, помимо ММП-2 и ММП-14, за процессы протеолитического расщепления молекулы cTnI может быть ответственен фермент кальпаин-1. В экспериментальном исследовании на модели изолированного сердца по Лангендорфу продемонстрировано, что увеличение преднагрузки на миокард активирует кальпаин-опосредованный протеолиз молекулы cTnI независимо от ишемии миокарда. А специфическое ингибирование фермента кальпаина-1 и устранение преднагрузки предотвращало протеолитическую деградацию cTnI [51].

Гипотетически концентрация сердечных тропонинов при АГ и ГК может изменяться из-за процессов внеклеточного расщепления молекул cTnT и cTnI. В недавнем исследовании русских биохимиков И. Катрухи и др. [52] обнаружено, что сывороточный фермент тромбин вызывает протеолитическую деградацию целостной молекулы cTnT на два фрагмента. Учитывая тот факт, что у пациентов с АГ и ГК нередко отмечается повышенная активность ферментов свертывающей системы крови, включая тромбин [53], можно говорить о потенциальном влиянии данного механизма на процессы протеолитической деградации молекулы cTnT. Описанные выше процессы расщепления тропонинов внутри кардиомиоцитов [49–51] и в сыворотке крови [52] будут приводить к изменению состава и доступности некоторых антигенных детерминант молекул cTnT и cTnI, на которые могут быть направлены диагностические анти-cTnT и анти-cTnI антитела, что будет изменять концентрацию сердечных тропонинов в сыворотке крови. Более того, использование препаратов, влияющих на активность фермента тромбина, в частности антикоагулянтных препаратов, также потенциально может оказывать влияние на уровни сердечных тропонинов. Это обстоятельство, пожалуй, является одним из главных факторов, вызывающих различия в концентрациях cTnT и cTnI, которые могут быть получены при исследовании одной и той же сыворотки разными тест-системами, в которых диагностические анти-cTnT и анти-cTnI антитела направлены на разные эпитопы молекул cTnT и cTnI. Кроме того, фрагментация полноразмерных молекул cTnT и cTnI на более мелкие соединения может способствовать повышению их элиминации в мочу и ротовую жидкость через почечный и гематосаливарный барьеры соответственно. Более быстрая фрагментация и элиминация тропонинов, с одной стороны, могут снижать диагностическую ценность тропонинов в сыворотке крови при использовании некоторых диагностических тест-систем, а с другой – данный механизм открывает новые диагностические возможности определения cTnT и cTnI в моче и ротовой жидкости, что будет рассмотрено в данной статье далее в другом разделе.

3. Повышение мембранной проницаемости кардиомиоцитов, обусловленное перегрузкой миокарда и/или повреждением белково-липидных компонентов мембраны протеазами. Мембранная проницаемость сердечных миоцитов является важным фактором, определяющим возможность высвобождения небольших по размеру молекул, локализующихся в цитоплазме миоцитов, во внеклеточную жидкость и сыворотку крови. В цитоплазме кардиомиоцитов помимо структурного пула сердечных тропонинов (локализуется в составе ТТК и выполняет регуляторную функцию) присутствует неструктурный (несвязанный) пул тропонинов. В составе неструктурного пула тропонинов в среднем находится 6–8% cTnT и 3–8% cTnI от общей массы тропониновых белков в клетке, и данные молекулы не участвуют в сокращении миокарда [54]. По общепризнанному на сегодняшний день мнению, молекулы cTnT и cTnI, входящие в состав неструктурного пула тропонинов, 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 [55] и при длительных/тяжелых спортивных нагрузках, степень высвобождения молекул из структурного пула тропонинов может превышать верхнюю отметку 99-го перцентиля в 3–5 раз.

Одну из важных ролей в регуляции мембранной проницаемости кардиомиоцитов и регуляции протеолитической деградации молекул cTnT и cTnI играют белки интегрины – трансмембранные гликопротеиновые рецепторы, которые связывают внеклеточный матрикс с внутриклеточным цитоскелетом. Так, M. Hessel et al. обнаружили, что перегрузка сердечной мышцы приводит к ее растяжению и последующей активации интегринов, функционирующих как механотрансдукторы [56]. Активация интегринов вызывает усиление активности ферментов ММП-2 и кальпаина-1, ведущих к протеолитическому расщеплению cTnI и повышению высвобождения неструктурного пула за счет увеличения мембранной проницаемости [56].

4. Влияние АД на процессы элиминации cTnT и cTnI из сыворотки крови путем фильтрации в почках и функциональную активность печени. Функциональное состояние почек играет важную роль в лабораторной диагностике многих заболеваний, в том числе и ССЗ, поскольку почки принимают непосредственное участие в элиминации тех 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 признаков ССЗ [57, 58]. Таким образом, степень повышения концентрации cTnT и cTnI зависит не только от высвобождения из кардиомиоцитов, но и от механизмов элиминации. Даже у пациентов, не имеющих признаков повреждения миокарда, концентрация молекул в сыворотке крови может подниматься до крайне высоких цифр в зависимости от степени снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Так, показано, что более низкая СКФ ассоциируется с более высокими уровнями hs-cTnT [58]. Тем не менее, по данным некоторых исследований, возможность элиминации сердечных тропонинов через почечный фильтр считалась маловероятной, поскольку cTnT и cTnI определялись в моче небольшого количества пациентов [59]. Однако в данных исследованиях были использованы умеренно чувствительные методы определения тропонинов, чувствительности которых, по всей видимости, оказалось недостаточно для выявления молекул cTnT и cTnI в моче. С развитием иммунохимических методов и появлением высокочувствительных методов определения cTnT и cTnI изменились наши представления о клинико-диагностической ценности тропонинов в моче и окончательно подтвердился почечный механизм элиминации тропонинов. В частности, в исследовании P. Pervan et al. hs-cTnI обнаружен в утренней порции мочи у всех пациентов. Весьма интересно, что у пациентов, страдающих АГ, средние мочевые уровни hs-cTnI были достоверно выше по сравнению с контрольной группой (26,59 пг/мл против 14,95 пг/мл, $p=0,045$) [60]. На основании этих результатов можно предположить, что при более высоких АД и СКФ элиминация молекул cTnT и cTnI посредством почечной фильтрации усиливается, что можно использовать в диагностических целях.

5. Усиление гипертрофии миокарда, обусловленное повышением АД и высвобождения молекул из кардиомиоцитов. АГ сопровождается перегрузкой миокарда левого желудочка и его постепенной гипертрофией. ГЛЖ, как показано в нескольких исследованиях, коррелирует с концентрацией hs-cTnT и hs-cTnI [35–38, 61], тем самым свидетельствуя о более высоком уровне высвобождения молекул сердечных тропонинов из гипертрофированных кардиомиоцитов. Кроме того, у здоровых мужчин уровни hs-cTnT и hs-cTnI достоверно выше, чем у женщин [54, 62], что также объясняется более высокой массой миокарда. Гендерные особенности

в сывороточных уровнях hs-cTnT и hs-cTnI характерны для всех используемых высокочувствительных методов определения, подтверждая тот факт, что у мужчин в процессе нормального метаболизма миоцитов в сыворотку крови высвобождается больше молекул cTnT и cTnI, чем у женщин.

6. Стресс/напряжение стенки левого желудочка. АГ также может вызывать перегрузку миокарда и способствовать повышению стресса стенки левого желудочка, что может приводить к уменьшению кровоснабжения субэндокардиальных слоев миокарда и гибели кардиомиоцитов, что сопровождается повышением уровней сердечных тропонинов и падением систолической функции левого желудочка [63].

О новых возможностях исследования уровней hs-cTnT и hs-cTnI при АГ и ГК в биологических жидкостях, получаемых неинвазивными путями

В качестве альтернативного диагностического подхода при ряде ССЗ, в том числе ОИМ, сердечной недостаточности и АГ, можно использовать биологические жидкости человека, полученные неинвазивным путем, к которым относятся ротовая жидкость (слюна) и моча [60, 64–67]. В нескольких недавних исследованиях с использованием современных иммунохимических методов показано, что уровни hs-cTnI [65] и мозгового натрийуретического пептида [66] в слюне пациентов, страдающих ОИМ и сердечной недостаточностью, выше, чем в контрольной группе соответственно. Эти работы доказывают существование механизма элиминации данных молекул кардиомаркеров через гематосаливарный барьер. Учитывая тот факт, что в утренней моче пациентов с АГ уровень hs-cTnI достоверно выше, чем в моче у нормотензивных пациентов, а прием антигипертензивных препаратов приводит к нормализации мочевых концентраций hs-cTnI [60], измерение hs-cTnI можно считать новым многообещающим инструментом для диагностики и мониторинга пациентов с АГ и ГК. В недавнем 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 [67].

Конкретные механизмы, посредством которых молекулы cTnT и cTnI проходят через трехслойный почечный фильтр (барьер) или гематосаливарный барьер, окончательно не известны и противоречивы. Целостные белковые молекулы cTnT и cTnI являются довольно крупными соединениями и поэтому не могут беспрепятственно пройти через структурные компоненты почечного и гематосаливарного барьеров. Однако молекулы cTnT и cTnI чувствительны к действию различных протеаз (кальпаина-1, ММП, тромбина и др.), которые вызывают их деление на множество фрагментов с более низкой молекулярной массой. Данные небольшие фрагменты, по всей видимости, могут беспрепятственно проходить через поры почечного и гематосаливарного барьеров. Дальнейшее уточнение этих механизмов фрагментации и элиминации cTnT и cTnI, а также выявление факторов, которые оказывают влияние на данные механизмы, является важной задачей и предметом будущих исследований, направленных на повышение клинико-диагностической ценности hs-cTnT и hs-cTnI в биологических жидкостях человека.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно рассмотренным клиническим исследованиям, артериальную гипертензию можно считать одной из наиболее значимых причин повышения hs-cTnT и hs-cTnI. Повышенные уровни hs-cTnT и hs-cTnI имеют высокую прогностическую ценность, позволяя выявлять тех пациентов с предгипертензивным состоянием, АГ и ГК, которые имеют высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в краткосрочной и долгосрочной перспективе. На основании анализа литературных данных можно выделить несколько механизмов, лежащих в основе повышения hs-cTnT и hs-cTnI в биологических жидкостях человека при артериальной гипертензии: активация процессов апоптоза, повышение мембранной проницаемости кардиомиоцитов, усиление процессов внутри- и внеклеточного протеолиза молекул сердечных тропонинов, влияние артериального давления на процессы элиминации молекул сердечных тропонинов посредством почечной фильтрации и функцию печени, усиление гипертрофии миокарда и стресс стенки левого желудочка. Весьма интересным направлением последующих исследований является уточнение диагностического значения hs-cTnT и hs-cTnI в биологических жидкостях, получаемых неинвазивными путями, при артериальной гипертензии и ряде других сердечных и внесердечных патологических состояний, вызывающих повреждение миокарда.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chaulin A.M., Karslyan L.S., Duplyakov D.V. (2019) Non-Coronarogenic Causes of Increased Cardiac Troponins in Clinical Practice. *Journal of Clinical Practice*, no 10 (4), pp. 81–93. doi: 10.17816/clinpract16309. (in Russian)
2. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. (2020) Biomarkers of acute myocardial infarction: diagnostic and prognostic value. Part 1. *Journal of Clinical Practice*, no 11 (3), pp. 75–84. doi: 10.17816/clinpract34284. (in Russian)
3. Katus H.A., Looser S., Hallermayer K. (1992) Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem.*, no 38 (3), pp. 386–393. doi: 10.1093/clinchem/38.3.386.
4. Cummins B., Auckland M.L., Cummins P. (1987) Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J.*, no 113 (6), pp. 1333–1344. doi: 10.1016/0002-8703(87)90645-4.
5. Chaulin A. (2021) Cardiac Troponins: Contemporary Biological Data and New Methods of Determination. *Vasc Health Risk Manag.*, no 17, pp. 299–316. doi: 10.2147/VHRM.S300002.
6. Chaulin A.M., Karslyan L.S., Bazyuk E.V. (2019) Clinical and diagnostic value of cardiac markers in human biological fluids. *Kardiologiya*, no 59 (11), pp. 66–75. doi: 10.18087/cardio.2019.11.n414. (in Russian)
7. Siegel A.J., Lewandowski K.B., Strauss H.W., Fischman A.J., Yasuda T. (1995) Normal post-race antimyosin myocardial scintigraphy in asymptomatic marathon runners with elevated serum creatine kinase MB isoenzyme and troponin T levels. Evidence against silent myocardial cell necrosis. *Cardiology*, no 86 (6), pp. 451–6. doi: 10.1159/000176922.
8. Apple F.S. (1999) Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB. *Clin Chim Acta.*, no 284 (2), pp. 151–9. doi: 10.1016/S0009-8981(99)00077-7.
9. Ricchiutti V., Apple F.S. (1999) RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle. *Clin Chem.*, no 45 (12), pp. 2129–2135. Available at: <https://doi.org/10.1093/clinchem/45.12.2129>.
10. Messner B., Baum H., Fischer P. (2000) Expression of messenger RNA of the cardiac isoforms of troponin T and I in myopathic skeletal muscle. *Am J Clin Pathol.*, no 114 (4), pp. 544–549. Available at: <https://doi.org/10.1309/8KCL-UQRF-6EEL-36XK>.
11. Jaffe A.S., Vasile V.C., Milone M., Saenger A.K., Olson K.N., Apple F.S. (2011) Diseased skeletal muscle: a noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol.*, no 58 (17), pp. 1819–24. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.026.
12. Schmid J., Liesinger L., Birner-Gruenberger R., Stojakovic T., Schamagl H., Dieplinger B. (2018) Elevated Cardiac Troponin T in Patients With Skeletal Myopathies. *J Am Coll Cardiol.*, no 71 (14), pp. 1540–1549. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.070.
13. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. (2019) Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 1. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye*, no 7(2), pp. 13–23. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12002. (in Russian)
14. Chaulin A.M., Svechikov N.A., Volkova S.L., Grigoreva Y.V. (2020) Diagnostic value of cardiac troponins in elderly patients without myocardial infarction. *Modern problems of science and education*, no 6. doi: 10.17513/spno.30302. (in Russian)
15. Zhao H., Lin Q., Huang L., Zhai Y., Liu Y., Deng Y., Su E., He N. (2021) Ultrasensitive chemiluminescence immunoassay with enhanced precision for the detection of cTnI amplified by acridinium ester-loaded microspheres and internally calibrated by magnetic fluorescent nanoparticles. *Nanoscale*, no 13 (5), pp. 3275–3284. doi: 10.1039/d0nr08008j.
16. Chaulin A.M., Karslyan L.S., Grigorieva E.V., Nurbaltaeva D.A., Duplyakov D.V. (2019) Metabolism of cardiac troponins (literature review). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*, no 8 (4), pp. 103–115. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115. (in Russian)

17. Widera C, Giannitsis E, Mueller-Hennessen M, Reimann I, Guba-Quint A, Marquardt I, Bethmann K, Meyer S. (2019) Diagnostic and prognostic value of sex- and age-specific cutpoints for high-sensitivity Troponin T in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*, no 275, pp. 13–19. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.10.027.
18. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. (2021) High-sensitivity cardiac troponins: circadian rhythms. *Cardiovasc Ther Prev*, no 20 (1), p. 2639. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2639. (in Russian)
19. Monneret D, Gellerstedt M, Bonnefont-Rousselot D. (2018) Determination of age- and sex-specific 99th percentiles for high-sensitive troponin T from patients: an analytical imprecision- and partitioning-based approach. *Clin Chem Lab Med*, no 56 (5), pp. 818–829. doi: 10.1515/cclm-2017-0256.
20. Klinkenberg L.J.J., Wildi K., van der Linden N. (2016) Diurnal rhythm of cardiac troponin: consequences for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem*, no 62 (12), pp. 1602–1611. doi: 10.1373/clinchem.2016.257485.
21. Chaulin A.M., Duplyakova P.D., Duplyakov D.V. (2020) Circadian rhythms of cardiac troponins: mechanisms and clinical significance. *Russ J Cardiol*, no 25 (3), p. 4061. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4061.
22. van der Linden N., Cornelis T., Klinkenberg L.J.J. (2016) Strong diurnal rhythm of troponin T, but not troponin I, in a patient with renal dysfunction. *Int J Cardiol*, no 221, pp. 287–288. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.268.
23. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. (2021) Environmental factors and cardiovascular diseases. *Hygiene and Sanitation*, no 100 (3), pp. 223–228. Available at: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-3-223-228>. (in Russian)
24. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. (2021) Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, no 20 (3), p. 2539. Available at: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2539>. (in Russian)
25. Sigurdardottir F.D., Lyngbakken M.N., Holmen O.L., Dalen H., Hveem K., Røsjø H., Omeland T. (2018) 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*, no 121 (8), pp. 949–955. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.01.004.
26. Postigo A., Vernooij R.W.M., Fernández-Avilés F., Martínez-Sellés M. (2021) Cardiac troponin and infective endocarditis prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, no 10 (3), pp. 356–366. doi: 10.1093/ehjacc/zuab008.
27. Gommans D.H.F., Cramer G.E., Fouraux M.A., Heijmans S., Michels M., Timmermans J., Verheugt F.W.A., de Boer R.A., Kofflard M.J.M., Brouwer M.A. (2021) Usefulness of High-Sensitivity Cardiac Troponin T to Predict Long-Term Outcome in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, S0002-9149(21)00420-3. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.04.040.
28. Wang K., Zelnick L.R., Anderson A., Cohen J., Dobie M., Deo R., Feldman H., Go A., Hsu J., Jaar B., Kansal M., Shlipak M., Soliman E., Rao P., Weir M., Bansal N.; CRIC Study Investigators (2020) Cardiac Biomarkers and Risk of Mortality in CKD (the CRIC Study). *Kidney Int Rep*, no 5 (11), pp. 2002–2012. doi: 10.1016/j.ekir.2020.08.028.
29. Chaudary N., Geraci S.A. (2014) Prognostic value of cardiac-specific troponins in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a systematic review. *J Miss State Med Assoc*, no 55 (2), pp. 40–4.
30. Chaulin A.M., Abashina O.E., Duplyakov D.V. (2020) Pathophysiological mechanisms of cardiotoxicity in chemotherapeutic agents. *Russian Open Medical Journal*, no 9: e0305. doi: 10.15275/rusomj.2020.0305.
31. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. (2020) Arrhythmogenic effects of doxorubicin. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*, no 9 (3), pp. 69–80. Available at: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-3-69-80>. (in Russian)
32. Samaha E., Brown J., Brown F., Martinez S.C., Scott M., Jaffe A.S., Davila-Roman V.G., Nagele P. (2019) High-sensitivity cardiac troponin T increases after stress echocardiography. *Clin Biochem*, no 63, pp. 18–23. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.11.013.
33. Caligiuri S.P., Austria J.A., Pierce G.N. (2017) Alarming Prevalence of Emergency Hypertension Levels in the General Public Identified by a Hypertension Awareness Campaign. *Am J Hypertens*, no 30 (3), pp. 236–239. doi: 10.1093/ajh/hpw136.
34. Lindner G., Pförtmueller C.A., Braun C.T., Exadaktylos A.K. (2014) Non-acute myocardial infarction-related causes of elevated high-sensitive troponin T in the emergency room: a cross-sectional analysis. *Intern Emerg Med*, no 9 (3), pp. 335–9. doi: 10.1007/s11739-013-1030-y.
35. Stabouli S., Kotsis V., Rizos Z., Toumanidis S., Karagianni C., Constantopoulos A., Zakopoulos N. (2009) Left ventricular mass in normotensive, prehypertensive and hypertensive children and adolescents. *Pediatr Nephrol*, no (8), pp. 1545–51. doi: 10.1007/s00467-009-1165-2.
36. McEvoy J.W., Chen Y., Nambi V., Ballantyne C.M., Sharrett A.R., Appel L.J. (2015) High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Risk of Hypertension. *Circulation*, no 132 (9), pp. 825–33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014364.
37. de Lemos J.A., Drazner M.H., Omeland T., Ayers C.R., Khera A., Rohatgi A. (2010) Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA*, no 304 (22), pp. 2503–12. doi: 10.1001/jama.2010.1768.
38. Uçar H., Gür M., Kivrak A., Koyunsever N.Y., Seker T., Akilli R.E. (2014) High-sensitivity cardiac troponin T levels in newly diagnosed hypertensive patients with different left ventricular geometry. *Blood Press*, no 23 (4), pp. 240–7. doi: 10.3109/08037051.2013.840429.
39. Harvell B., Henrie N., Ernst A.A., Weiss S.J., Oglesbee S., Sarangarm D., Hernandez L. (2016) The meaning of elevated troponin I levels: not always acute coronary syndromes. *Am J Emerg Med*, no 34 (2), pp. 145–8. doi: 10.1016/j.ajem.2015.09.037.
40. Afonso L., Bandaru H., Rathod A., Badheka A., Ali Kizilbash M., Zmily H. (2011) Prevalence, determinants, and clinical significance of cardiac troponin-I elevation in individuals admitted for a hypertensive emergency. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, no 13 (8), pp. 551–6. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00476.x.
41. Papadopoulos D.P., Sanidas E.A., Viniou N.A., Gennimata V., Chantziara V., Barbetseas I., Makris T.K. (2015) Cardiovascular hypertensive emergencies. *Curr Hypertens Rep*, no 17 (2), p. 5. doi: 10.1007/s11906-014-0515-z.
42. Acosta G., Amro A., Aguilar R., Abusnina W., Bhardwaj N., Koromia G.A., Studený M., Irfan A. (2020) Clinical Determinants of Myocardial Injury, Detectable and Serial Troponin Levels among Patients with Hypertensive Crisis. *Cureus*, no 12 (1): e6787. doi: 10.7759/cureus.6787.
43. Pattanshetty D.J., Bhat P.K., Aneja A., Pillai D.P. (2012) Elevated troponin predicts long-term adverse cardiovascular outcomes in hypertensive crisis: a retrospective study. *J Hypertens*, no 30 (12), pp. 2410–5. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283599b4f.
44. Talha Ayub M., Torres C., Del Cid J., Khan M., Rasool W., Aijaz T. (2019) The prognostic significance of highly sensitive cardiac troponin I elevation in patients presenting with hypertensive crisis. *Circulation*, no 140: A16333. Available at: https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circ.140.suppl_1.16333
45. Cheng W., Li B., Kajstura J., Li P., Wolin M.S., Sonnenblick E.H., Hintze T.H. (1995) Stretch-induced programmed myocyte cell death. *J Clin Invest*, no 96 (5), pp. 2247–59. doi: 10.1172/JCI118280.
46. Singh K., Xiao L., Remondino A., Sawyer D.B., Colucci W.S. (2001) Adrenergic regulation of cardiac myocyte apoptosis. *J Cell Physiol*, no 189 (3), pp. 257–65. doi: 10.1002/jcp.10024.

47. Dalal S., Connelly B., Singh M., Singh K. (2018) NF2 signaling pathway plays a pro-apoptotic role in β -adrenergic receptor stimulated cardiac myocyte apoptosis. *PLoS One*, no 13 (4): e0196626. doi: 10.1371/journal.pone.0196626.
48. Weil B.R., Suzuki G., Young R.F., Iyer V., Canty J.M. Jr. (2018) Troponin Release and Reversible Left Ventricular Dysfunction After Transient Pressure Overload. *J Am Coll Cardiol*, no 71 (25), pp. 2906–2916. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.029.
49. Kandasamy A.D., Chow A.K., Ali M.A., Schulz R. (2010) Matrix metalloproteinase-2 and myocardial oxidative stress injury: beyond the matrix. *Cardiovasc Res*, no 85 (3), pp. 413–23. doi: 10.1093/cvr/cvp268.
50. Feng J., Schaus B.J., Fallavollita J.A., Lee T.C., Canty J.M. Jr. (2001) Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation*, no 103 (16), pp. 2035–7. doi: 10.1161/01.cir.103.16.2035.
51. Maekawa A., Lee J.K., Nagaya T., Kamiya K., Yasui K., Horiba M. (2003) 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*, no 35 (10), pp. 1277–84. doi: 10.1016/s0022-2828(03)00238-4.
52. Katrukha I.A., Kogan A.E., Vylegzhanina A.V., Serebryakova M.V., Koshkina E.V., Bereznikova A.V., Katrukha A.G. (2017) Thrombin-Mediated Degradation of Human Cardiac Troponin T. *Clin Chem*, no 63 (6), pp. 1094–1100. doi: 10.1373/clinchem.2016.266635.
53. Derhaschnig U., Testori C., Riedmueller E., Aschauer S., Wolzt M., Jilma B. (2013) Hypertensive emergencies are associated with elevated markers of inflammation, coagulation, platelet activation and fibrinolysis. *J Hum Hypertens*, no 27 (6), pp. 368–73. doi: 10.1038/jhh.2012.53.
54. Chaulin A.M., Abashina O.E., Duplyakov D.V. (2021) High-sensitivity cardiac troponins: detection and central analytical characteristics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, no 20 (2), p. 2590. Available at: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2590>. (in Russian)
55. Lazzarino A.I., Hamer M., Gaze D., Collinson P., Steptoe A. (2013) The association between cortisol response to mental stress and high sensitivity cardiac troponin T plasma concentration in healthy adults. *J Am Coll Cardiol*, no 62 (18), pp. 1694–1701. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.070>.
56. Hessel M.H., Atsma D.E., van der Valk E.J., Bax W.H., Schalij M.J., van der Laarse A. (2008) Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflügers Arch*, no 455 (6), pp. 979–86. doi: 10.1007/s00424-007-0354-8.
57. DeFilippi C., Seliger S.L., Kelley W., Duh S.H., Hise M., Christenson R.H., Wolf M., Gaggin H., Januzzi J. (2012) Interpreting cardiac troponin results from high-sensitivity assays in chronic kidney disease without acute coronary syndrome. *Clin Chem*, no 58 (9), pp. 1342–51. Available at: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.185322>.
58. Dubin R.F., Li Y., He J., Jaar B.G., Kallum R., Lash J.P., Makos G., CRIC Study Investigators (2013) 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*, no 14, p. 229. doi: 10.1186/1471-2369-14-229.
59. Ziebig R., Lun A., Hoche B., Priem F., Altermann C., Asmus G., Kern H. (2003) Renal elimination of troponin T and troponin I. *Clin Chem*, no 49 (7), pp. 1191–3. doi: 10.1373/49.7.1191.
60. Pervan P., Svagusa T., Prkacin I., Savuk A., Bakos M., Perkov S. (2017) Urine high sensitive Troponin I measuring in patients with hypertension. *Signa Vitae*, no 13, pp. 62–64. doi: 10.22514/SV133.062017.13.
61. Shah A.S., Chin C.W., Vassiliou V., Cowell S.J., Doris M., Kwok T.C. (2014) Left ventricular hypertrophy with strain and aortic stenosis. *Circulation*, no 130 (18), pp. 1607–16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011085.
62. Gore M.O., Seliger S.L., DeFilippi C.R., Nambi V., Christenson R.H., Hashim I.A. (2014) Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol*, no 63 (14), pp. 1441–8. doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.032.
63. Horwich T.B., Patel J., MacLellan W.R., Fonarow G.C. (2003) Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation*, no 108 (7), pp. 833–8. doi: 10.1161/01.CIR.0000084543.79097.34.
64. Chaulin A.M., Duplyakova P.D., Bikbaeva G.R., Tukhbatova A.A., Grigorieva E.V., Duplyakov D.V. (2020) Concentration of high-sensitivity cardiac troponin I in the oral fluid in patients with acute myocardial infarction: a pilot study. *Russian Journal of Cardiology*, no 25 (12), p. 3814. Available at: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3814>.
65. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. (2020) Increased natriuretic peptides not associated with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*, no 25, p. 4140. Available at: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4140>. (in Russian)
66. Joharimoghaddam A., Tajdini M., Bozorgi A. (2017) Salivary B-type natriuretic peptide: a new method for heart failure diagnosis and follow-up. *Kardiolog Pol*, no 75 (1), pp. 71–7. Available at: <https://doi.org/10.5603/KPa2016.0097>.
67. Chen J.Y., Lee S.Y., Li Y.H., Lin C.Y., Shieh M.D., Ciou D.S. (2020) Urine High-Sensitivity Troponin I Predict Incident Cardiovascular Events in Patients with Diabetes Mellitus. *J Clin Med*, no 9 (12), p. 3917. doi: 10.3390/jcm9123917.