



Научные обзоры / Scientific reviews

© ЧАУЛИН А. М., КАРСЛЯН Л. С., НУРБАЛТАЕВА Д. А., ГРИГОРЬЕВА Е. В., ДУПЛЯКОВ Д. В.

УДК 616.127-005.8-071

DOI: 10.20333/2500136-2019-6-5-14

МЕТАБОЛИЗМ КАРДИАЛЬНЫХ ТРОПОНИНОВ В НОРМАЛЬНЫХ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

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

¹Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара 443070, Российская Федерация

²Самарский государственный медицинский университет, Самара 443099, Российская Федерация

Резюме. В обзорной статье представлены современные представления об особенностях метаболизма тропониновых белков, которые оказывают влияние на результаты анализов. Большое внимание уделено механизмам высвобождения тропонинов из здоровых и поврежденных по различным причинам кардиомиоцитов. Приводятся актуальные сведения, касающиеся протеолитической дегградации тропонинов внутри клетки и кровотоке, которые определяют различия между результатами тропониновых диагностик. Сообщается о недавно проведенных исследованиях, посвященных неинвазивному определению тропонинов в моче и ротовой жидкости. Обсуждается значение и возможные причины циркадных колебаний концентрации кардиального тропонина Т по данным высокочувствительного определения.

Ключевые слова: обзор литературы, лабораторная диагностика, сердечные тропонины, инфаркт миокарда, высвобождение и элиминация тропонинов, апоптоз кардиомиоцитов, циркадные колебания, метаболизм.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Чаулин АМ, Карслян ЛС, Нурбалтаева ДА, Григорьева ЕВ, Дупляков ДВ. Метаболизм кардиальных тропонинов в нормальных и патологических условиях. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019;(6):5-14. DOI: 10.20333/2500136-2019-6-5-14

CARDIAL TROPONINS METABOLISM UNDER NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS

A. M. Chaulin^{1,2}, L. S. Karslyan^{1,2}, D. A. Nurbaltaeva¹, E. V. Grigoriyeva¹, D. V. Duplyakov^{1,2}

¹Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara 443070, Russian Federation

²Samara State Medical University, Samara 443099, Russian Federation

Abstract. The review-article presents modern ideas on characteristics of troponin proteins metabolism, which affect the results of analyzes. Much attention is paid to mechanisms of troponins release from healthy and damaged due to various reasons cardiomyocytes. Actual information is provided regarding the proteolytic degradation of troponins inside the cell and blood flow, which determine the differences between the results of troponin diagnosticum. Recent studies on non-invasive determination of troponins in urine and oral fluid have been reported. The significance and possible causes of circadian fluctuations in cardiac troponin T concentration according to highly sensitive determination are discussed.

Key words: literature review, laboratory diagnostics, cardiac troponins, myocardial infarction, release and elimination of troponins, apoptosis of cardiomyocytes, circadian oscillations, metabolism.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Chaulin AM, Karslyan LS, Nurbaltaeva DA, Grigoriyeva EV, Duplyakov DV. Cardial troponins metabolism under normal and pathological conditions. *Siberian Medical Review*. 2019;(6):5-14. DOI: 10.20333/2500136-2019-6-5-14

Введение

По современным представлениям, кардиальные тропонины, обнаруживаемые во многих биологических жидкостях, в частности в крови, в концентрациях менее установленного 99-перцентиля, можно считать нормальными продуктами метаболизма миокарда. Данные представления сформировались в первую очередь благодаря значительному повышению детектирующей способности высокочувствительных методов анализа [1, 2].

Концентрации тропонинов в биологических жидкостях человека, определяемые с помощью большого количества разработанных на сегодняшний день иммунологических методов, зависят от метаболизма тропониновых белков.

Метаболический путь кардиальных тропонинов, как и многих эндо- и экзогенных соединений условно можно разделить на несколько этапов: 1) выделение (поступление) тропонинов в межклеточную жидкость и кровь; 2) циркуляция в биологической жидкости/кровотоке какое-то время; 3) расщепление (деградация) тропонинов внутри- и внеклеточно на более мелкие фрагменты и их элиминация.

Актуальность изучения особенностей метаболизма тропониновых белков обусловлена не только большой теоретической ценностью, но и имеет важное практическое значение. Прежде всего, это необходимо для улучшения дифференциальной диагностики,

поскольку при целом ряде различных патологий происходит повышение уровней кардиальных тропонинов. В некоторых случаях повышенные концентрации тропонинов встречаются у пациентов при полном отсутствии клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний [3, 4]. Врачи регулярно сталкиваются с трудностями при интерпретации повышенных тропонинов у пациентов без установленного инфаркта миокарда. На сегодняшний день разработано огромное количество методов определения сердечных тропонинов и каждый из этих методов дает абсолютно разные значения, что не позволяет сравнивать между собой результаты одного и того же пациента, полученные тест-системами разных коммерческих наборов [3, 4]. Разница в концентрациях тропонинов в сыворотке крови одного и того же человека при использовании разных иммуноанализов может отличаться в 10 и более раз. Различия в концентрациях, в первую очередь, обусловлены разной продолжительностью жизни циркулирующих тропонинов/их фрагментов в кровотоке и использованием диагностических антител к разным эпитопам (участкам) молекул тропонинов, а также влиянием интерферирующих соединений (гетерофильные антитела, аутоантитела к тропонинам и др.).

Тропонины также обнаруживаются в других биологических жидкостях: жидкостях серозных полостей, ликворе, моче, ротовой жидкости. Исследование тропонинов в перикардиальной жидкости используется в судебно-медицинской экспертизе, а определение в моче и ротовой жидкости – представляет значительный интерес для неинвазивной диагностики и мониторинга сердечно-сосудистых патологий.

С появлением высокочувствительных анализов и последующем обнаружении кардиальных тропонинов у всех здоровых людей, внимание исследователей направлено на изучение и объяснение механизмов высвобождения тропонинов из интактных клеток миокарда [5, 6].

Механизмы высвобождения тропонинов из здорового и поврежденного миокарда

Наиболее изученными и предполагаемыми причинами выхода тропонинов из кардиомиоцитов здоровых индивидуумов считаются шесть основных механизмов: процессы регенерации и обновления клеток миокарда, апоптоз кардиомиоцитов, высвобождение тропонина в составе мембранных везикул, выход фрагментов протеолитической деградации тропонинов, повышенная проницаемость клеточных мембран кардиомиоцитов, маломасштабный (субклинический) некроз клеток миокарда. Стоит отметить, что некоторые из перечисленных путей могут играть важную роль в патологических процессах.

Значение регенерации миокарда в высвобождении тропонинов

С помощью меченых радиоизотопов, включенных в ДНК клеток миокарда, удалось обнаружить обновление кардиомиоцитов, интенсивность которых снижается с возрастом. Так, у человека в возрасте до 25 лет обновляется около 1 % кардиомиоцитов в год, а в возрасте 75 лет – 0,45 %. Было рассчитано, что за всю жизнь обновляется примерно половина кардиомиоцитов, что говорит о наличии слабого регенеративного потенциала у миокарда. Расчет скорости обновления кардиомиоцитов основан на оценке скорости синтеза ДНК, производимой по определению скорости накопления радиоизотопа в кардиомиоцитах. Предполагается, что процесс обновления кардиомиоцитов связан с выходом тропонинов в кровотоки [7, 8]. По другим данным, оборот кардиомиоцитов для млекопитающих составляет 0,5-2 % в год и частота обновления кардиомиоцитов может быть выше после травмы, чем при нормальных условиях. Экспериментальная оценка регенерации миокарда при повреждениях затруднена из-за развития воспаления, пролиферации стромальных и сосудистых клеток, и образования рубца (склерозирования) [9]. Ишемическое повреждение приводит к активации внутреннего регенеративного потенциала стволовых клеток сердца [10].

Значение апоптоза в высвобождении тропонинов из кардиомиоцитов

После инициирования апоптоза по различным причинам повышается активность ферментов каспаз, которые расщепляют ДНК и белковые структуры, при этом сохраняется целостность клеточной мембраны [11]. Современный арсенал методов по выявлению апоптоза представлен: электронной микроскопией, проточной цитофлуориметрией, а также анализом TUNEL, считающийся наиболее ранним (чувствительным) критерием апоптоза. Анализ TUNEL позволяет визуализировать ядра клеток, содержащие фрагментированную (под действием каспаз) ДНК [12]. Недавно Weil et al. провел эксперимент на свиньях, смоделировав кратковременную (10-минутную) ишемию путем баллонной окклюзии в бассейне второй диагональной ветви левой передней нисходящей артерии. Полная окклюзия была подтверждена контрастной ангиографией. После реперфузии часть животных умерщвляли в течение 1-го часа для гистопатологического исследования ткани миокарда на наличие некротических и апоптотических изменений. А у другой части (не умерщвленных) животных также после реперфузии проводили серийные измерения тропонина I умеренночувствительным методом (Life Diagnostics, West Chester, Pennsylvania) в образцах сыворотки крови, полученных из регионального (передней межжелудочковой вены) и системного (яремной вены) кровотока. Как и ожидалось, признаки некроза и ишемического повреждения кардиомиоцитов не были об-

наружены. Апоптоз подтверждался 6-ти кратным приростом TUNEL-позитивных кардиомиоцитов в очаге кратковременной ишемии по сравнению с неишемизированной (контрольной) областью. Концентрации кардиального тропонина I были незначительно повышены уже через 10 минут, через 30 минут они достигли значений 99-перцентиля (38 нг/л) и продолжили повышаться, достигнув пика к 24 часам (1021 ± 574 нг/л). Наблюдалась очень тесная и достоверная корреляция между значениями тропонина I в региональном и системном кровотоке. Тем самым авторы отметили, что кратковременная ишемия не приводит к кардиомионекрозу, а ведет к апоптозу кардиомиоцитов, который сопровождается выходом тропонинов в кровоток. Данное исследование ограничивается временным интервалом – 24 часов и неизвестно, что происходило бы дальше с концентрацией тропонинов и состоянием кардиомиоцитов [13]. Стоит отметить, что в реальной клинической практике столь раннее обнаружение тропонинов умеренночувствительными методиками затруднено/практически невозможно из-за wash-out phenomenon, в отличие от идеально воссозданных условий реперфузии в вышеописанном эксперименте.

Описано также немало ситуаций, когда апоптоз кардиомиоцитов возникает по другим механизмам (не связанным с ишемией миокарда): при растяжении ткани миокарда и усиление нейрогуморальной стимуляции через бета-адренорецепторы [14]. Тем самым, есть основания предполагать определенную роль апоптоза в элевации тропонинов при тромбоземболии легочной артерии (вследствие резкой дилатации правых отделов), сердечной недостаточности, а также длительных и/или чрезмерных физических упражнений и старении.

Роль везикулярного транспорта тропонинов

Сердечные тропонины в миокарде представлены двумя фракциями (пулами): 1) связанная (структурная) – в составе сократительного аппарата; 2) цитоплазматическая – свободно располагается в цитоплазме кардиомиоцитов и по объему составляет 3,5 % от всей внутриклеточной массы для тропонина I и 7 % – для тропонина T [15].

Исследования на гепатоцитах и кардиомиоцитах животных показали, что при начальных стадиях ишемии в отсутствие некроза на поверхности клеточной мембраны образуются везикулы (пузырьки), внутри которых находятся цитоплазматические белки, в том числе и тропонины. Высвобождение тропонинов происходит при разрыве этих пузырьков на поверхности кардиомиоцита. P. Schwartz et al. впервые изучили особенности образования везикул на поверхности мембран, культивируемых кардиомиоцитов, при помощи электронной микроскопии и отметили значительное увеличение количества пузырьков через 30 мин после ишемии, по сравнению с исходным состоянием [16].

Данная гипотеза хорошо согласуется с концепцией двухфазного высвобождения тропонинов после необратимого повреждения. Начальная фаза связана с выделением цитоплазматического пула тропонинов. В случае же быстрого устранения причинного фактора (например, ишемии) – обратимое повреждение – везикулы с их содержимым возвращаются обратно и все на этом заканчивается. Но если ишемия более длительная, как, например, при инфаркте миокарда, то наступает вторая фаза – на поверхности плазмалеммы кардиомиоцита, происходит лавинообразное образование везикул с разрушением мембраны, параллельно с этим происходит медленный лизис саркомера, в состав которого входит структурный пул тропонинов, циркуляция тропонинов в крови при этом гораздо более длительная [17].

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

Высвобождение фрагментов протеолитической дегградации тропонинов из кардиомиоцитов

Ткань миокарда, наряду с печенью, являются важными органами, обеспечивающими кислотно-основной баланс за счет утилизации лактата, путем его превращения в пируват, катализируемое ферментом лактатдегидрогеназой (ЛДГ) – цикл Кори [18]. В условиях длительной/чрезмерной физической нагрузки происходит усиленное производство и накопление лактата. Нарушение равновесия между спросом кардиомиоцитов в кислороде и способности его доставки по коронарным артериям приводит к кратковременной транзиторной ишемии и переходу миокарда на анаэробный процесс. В подобных условиях миокард, не только перестает утилизировать лактат, но и сам становится продуцентом лактата. Накопление молочной кислоты в кардиомиоцитах приводит к закислению внутриклеточной среды, что активирует протеолитические ферменты и каспазы (ферменты апоптоза), которые расщепляют саркомерные белки, в том числе и тропонины на более мелкие фрагменты, что позволит им пройти через интактную клеточную мембрану. В то же время, при ишемии, наряду с протеолизом тропонинов, происходит протеолиз белков клеточной мембраны, что приводит к повышенной проницаемости биомембраны и дополнительно способствует высвобождению тропонинов из кардиомиоцита.

Повышенная проницаемость клеточных мембран кардиомиоцитов

Предполагается два основных механизма: один из них, о котором мы говорили выше, связан с протеолитическим повреждением клеточных мембран при ишемии. Второй механизм выхода тропонинов, который возникает при растяжении миокарда, недостаточно изучен. Установлена взаимосвязь между повышением

нагрузки на миокард и высвобождением тропонинов. По аналогии с выделением натрийуретических пептидов (гормонов сердца) при хронической сердечной недостаточности из-за растяжения миокарда, происходит высвобождение тропонинов, которые при этом являются предикторами неблагоприятных сердечных событий [19]. Считается, что одну из главных ролей в этом процессе играют интегрины. Интегрины являются трансмембранными гликопротеиновыми рецепторами, которые обеспечивают связь между внутриклеточным и внеклеточным пространством. Было установлено, что интегрины вместе с сигнальными молекулами стимулируют растяжение миокарда. Hessel et al. с помощью специального пептида индуцировал активацию интегрин и обнаружил значимое повышение тропонина I по сравнению с контролем. При этом, ишемические и некротические изменения авторами были исключены на основании нормальных концентраций лактатдегидрогеназы, лактата и данных микроскопии [20]. Было показано, что повышение преднагрузки сопровождается повышением тропонинов в отсутствие ишемии. J. Feng et al. экспериментально установил, что повышение преднагрузки сопровождается активацией эндогенного внутриклеточного фермента кальпаина, который вызывает протеолиз тропонина I на фрагменты с высвобождением их из миокарда. Повышение преднагрузки производилось при раздувании специального баллона, вставленного в полость левого желудочка крысы; отсутствие ишемии подтверждалось нормальными концентрациями лактата. Добавление кальпептина – специфического ингибитора кальпаина, равно как и устранение преднагрузки снижало деградацию тропонина I, его высвобождение из миокарда, а также приводило к улучшению функции левого желудочка. Полученные данные указывают на возможность повышения тропонинов в отсутствие ишемии миокарда, в данном случае, как предполагают авторы, механическое напряжением миокарда привело к деградации тропонина и повышению мембранной проницаемости, что облегчило выделение тропонина I в кровь. Следует также отметить важную роль данного механизма в патогенезе и возможной мишени для таргетной терапии сердечной недостаточности на фоне порока сердца по типу недостаточности створок клапанов [21].

Маломасштабный некроз клеток миокарда

При проведении МРТ с гадолиниевым контрастом у здоровых спортсменов не было выявлено очагов некро-склеротических изменений [22]. Несмотря на это, у некоторых спортсменов предполагается маломасштабный (субклинический) некроз, ввиду относительно ограниченной чувствительности данного метода функциональной диагностики. Концентрации кардиальных тропонинов при тяжелых нагрузках, в частности после марафонского забега могут повышаться в 8-10 раз [23].

Scherr J. et al. исследовали тропонин T высокочувствительным методом (Roche Diagnostics) в крови марафонцев в динамике. Сразу после финиша уровни тропонина T составили 0,031 нг/мл, что было примерно в 10 раз выше нормы, нормализация концентраций произошла спустя 72 часа. Примерно сходные тенденции показали сердечный белок, связывающий жирные кислоты и N-терминальный мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) [24].

Таким образом, появление высокочувствительных тропонинов создает необходимость пересмотра и нормирования допустимых физических нагрузок для безопасности и последующего сохранения здоровья спортсменов, что нуждается в дальнейшем исследовании и уточнении. Другими причинами незначительных некрозов могут быть тяжелые психоэмоциональные стрессы, дисбалансы в нейрогормональной системе, а также субклинические воспаления тканей сердца (миокардиты и др.) [25].

A. I. Lazzarino et al. (2013) установил взаимосвязь между повышением концентрации гормона стресса (кортизола) и выявлением тропонина T по данным высокочувствительного метода (Roche Diagnostics) у здоровых участников исследования (ОШ: 3,98; 95% ДИ: 1,60 до 9,92; $p = 0,003$). Авторы подчеркивают необходимость дальнейших исследований для уточнения роли психоэмоционального стресса в патофизиологии кардиомиоцитов [26]. Стресс может быть, как триггером инфаркта миокарда, так и возникнуть у пациентов на фоне инфаркта (чувство страха смерти). С другой стороны, создаются трудности в дифференциальной диагностике острого инфаркта миокарда от транзиторной ишемии/стенокардии на фоне стресса и повышенный высокочувствительный тропонин может привести к гипердиагностике.

Особенности циркуляция тропонинов в кровотоке

Важно понимать, что тропонины циркулируют в крови в виде гетерогенного пула: свободные (одиночные) молекулы тропонина T и I, объединенные (бинарные и тройные) тропониновые комплексы, фрагменты протеолитического расщепления тропонинов, а также их окисленные, фосфорилированные и гликозилированные производные. Период полураспада тропонинов, вышедших в кровоток, составляет в среднем 1-2 часа [27].

Вышедшие в кровоток или межклеточную жидкость, кардиальные тропонины и/или их фрагменты, в отличие от многих биологически активных соединений не выполняют никаких регулирующих функций, а циркулируют определенное время, служа специфическими биомаркерами повреждения миокарда, после чего удаляются из организма. Значимую роль в очищении крови от тропонинов и/или их фрагментов выполняют клетки ретикулоэндотелиальной системы (преимущественно

макрофаги селезенки). Предположительно, в условиях спленомегалии (гиперспленизма) по аналогии с ускоренным распадом форменных элементов крови, происходит усиленное расщепление кардиальных тропонинов.

Наряду с описанным выше внутриклеточным расщеплением тропонинов (в кардиомиоците, макрофагах), происходит протеолиз тропонина непосредственно в сосудистом русле. Недавно было обнаружено, что тропонины могут специфически расщепляться ферментом тромбином непосредственно в кровотоке. Добавление специфического ингибитора тромбина не приводило к расщеплению тропонина Т [28]. Стоит предположить участие многих других протеолитических ферментов, в том числе и ферментов системы гемостаза в процессах внеклеточного разрушения тропонинов, что нуждается в дальнейшем изучении. Учитывая, что в нормальных условиях система гемостаза представляет собой тонкий баланс свертывающих и противосвертывающих механизмов, в условиях патологии и/или лекарственном вмешательстве происходит сдвиг равновесия в одну из сторон, что повлечет за собой опосредованное изменение в гетерогенной фракции циркулирующих фрагментов тропониновых белков.

В 2018 году I. A. Katrukha et al. проводили серийные измерения образцов сыворотки крови полученных у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) в течение 1-36 часов от момента появления болей в груди с помощью вестерн-блоттинга с моноклональными антителами специфичными к различным эпитомам тропонина I. Помимо свободного (интактного) тропонина I исследователям при помощи вестерн-блоттинга удалось обнаружить еще 11 фрагментов данной молекулы с различной молекулярной массой и стабильностью в кровотоке. При исследовании стабильности молекулы оказалось, что наименее стабильными участками молекулы тропонина I являются N- и C- концевые области. Центральные фрагменты тропонина I самые стабильные и они приобретают высокую устойчивость к протеазам в кровотоке благодаря связыванию с тропонином С. Авторы обращают внимание на исключительную важность изучения процессов фрагментирования тропониновых молекул и их стабильности в крови при различных условиях для разработки и совершенствования тропониновых иммуноанализов [29].

Недавно S. Zahran et al. исследовали образцы сыворотки/плазмы от 29 пациентов с различными типами инфаркта на предмет протеолитической деградации с использованием нескольких наборов иммуноферментного анализа, предназначенных для определения N-концевых, ядерных и C-концевых фрагментов тропонина I. Наибольшая степень протеолитической деградации молекул тропонина I наблюдалась при ОИМ I-го типа (при остром атеротромбозе) с подъемом сегмента ST, пациенты без подъема ST наряду с пациен-

тами с ОИМ 2-го типа (при нарушении баланса в потребности и доставки кислорода) показали меньшую степень протеолитического расщепления. Наименьшая степень протеолитической деградации была у пациентов после проведенного перкутанного коронарного вмешательства. В итоге авторы сделали вывод, что степень протеолитической деградации является более лучшим показателем ишемии и ОИМ, чем общий уровень сывороточного тропонина. Было выявлено, что степень протеолитического расщепления тропонинов лучше коррелирует с тяжестью и прогнозом ОИМ, нежели общая концентрация тропонина I в сыворотке крови. Таким образом, можно проводить оценку качества лечения на основании определения степени фрагментирования тропонина I [30].

Исследования по деградации тропонинов объясняют плохую корреляцию результатов с клиническими данными и прогнозом пациентов при использовании коммерческих антител к нестабильным (быстро деградируемым) эпитомам на N- и C- концах тропонина I, по сравнению с тест-системами, которые применяют антитела к центральным (более стабильным) участкам молекулы. Дальнейшие исследования, посвященные внутри- и внеклеточному расщеплению тропонинов, являются необходимым условием для улучшения и стандартизации тропониновых иммуноанализов.

Еще одной важной проблемой, привлекающей внимание исследователей, оказались ложноотрицательные результаты, обусловленные наличием в крови пациентов аутоантител к сердечным тропонинам [31, 32]. По некоторым данным, распространенность аутоантител к кардиальным тропонинам составляет от 5 до 20 % [33, 34]. Эти аутоантитела занимают эпитопы (участки) молекул кардиальных тропонинов, тем самым блокируя связывание коммерческих (диагностических) антител с тропонинами при проведении иммуноанализа. При высоких титрах аутоантитела к тропонинам могут практически полностью маскировать высвобождение тропонинов из поврежденного миокарда, в результате чего тропонины обнаруживаются в меньших концентрациях. Кроме того, интервал времени от момента повреждения кардиомиоцитов до обнаружения тропонинов в крови более длительный (>12-24 часа), что ведет к поздней диагностике ОИМ [35].

G. Tang et al. (2012) сообщили о ложнозаниженных концентрациях тропонина I у пациентов с ОИМ, имеющих антитела к тропонину I. На основании результатов некоторые пациенты могли бы ошибочно считаться тропонин-отрицательными, из-за чего у них несвоевременно диагностировался ОИМ [36]. T. Savukoski et al. (2012) исследовали влияние тропониновых аутоантител на концентрацию тропонина I при использовании нескольких диагностических иммуноанализов. Наиболее существенное влияние циркулирующих аутоантител

отмечено в тех тест-системах, которые используют антитела к центральным участкам молекулы тропонина I. Данное исследование ставит под сомнение некоторые рекомендации Международной федерации клинической химии (IFCC) относительно разработки иммуноанализов [37].

Элиминация тропонинов из крови

Удаление тропонинов и их фрагментов из кровотока происходит через почечный фильтр посредством клубочковой фильтрации. Нами найдено несколько работ по определению тропонинов в моче. Показано, что угнетение процессов фильтрации через гломерулярный фильтр вследствие хронической почечной недостаточности (ХПН), приводит к повышению тропонинов в кровотоке в отсутствие каких-либо повреждений кардиомиоцитов [38, 39].

Тем не менее, почечная фильтрация, как главный механизм экскреции тропонина из кровотока, признавалась далеко не всеми учеными, ввиду отсутствия прямых доказательств [40, 41]. Недавнее исследование хорватских ученых под руководством Р. Pervan (2017) при помощи высокочувствительного иммуноанализа (Abbott Architect) выявило тропонин I у всех обследуемых пациентов. Кроме того, было показано, что уровень высокочувствительного тропонина I был выше в моче гипертензивных пациентов, по сравнению с нормотензивными ($p=0,0451$), что, по мнению авторов, можно использовать в диагностике и мониторинге гипертонической болезни [42].

Артериальное давление (АД) прямо пропорционально связано с клубочковой фильтрацией: повышение АД приводит к росту скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая является расчетным значением по концентрации эндогенного метаболита – креатинина. Учитывая, что при повышении АД концентрация тропонина в моче тоже повышается, это подтверждает зависимость сывороточных концентраций кардиальных тропонинов от СКФ: уменьшение СКФ сопровождается ростом тропонинов в сыворотке крови. Угнетение СКФ наблюдается не только при ХПН, но и при различных гипотензивных состояниях, которые являются полиэтиологичными (прием препаратов, шок и др.). Так при выраженном снижении АД, наблюдаемом при кардиогенном шоке, который чаще возникает при крупноочаговых инфарктах миокарда, уровни тропонинов в крови и длительность их циркуляции в повышенных концентрациях становятся выше, что также считается прогностически неблагоприятным признаком.

Сообщается о том, что удаление тропониновых фрагментов происходит также через гематосаливарный барьер, хотя точный механизм этого не установлен. Предположительно это происходит путем ультрафильтрации небольших фрагментов протеоли-

тической дегградации тропонинов. Повышение концентрации тропонинов в кровотоке приводит к его повышению в ротовой жидкости [43]. В другом исследовании, проведенном В. А. Бунин с соавт. (2018), показано, что концентрации тропонина I в сыворотке крови и слюне пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) положительно связаны со степенью тяжести заболевания. Так, в слювенной жидкости у людей пожилого возраста, без сердечно-сосудистой патологии (контрольной группе), среднее количество тропонина I составило 0,67 нг/мл. У пациентов со стабильной стенокардией I-го и II-го функционального класса (ФК) средняя концентрация тропонина I достоверно возрастала соответственно в 2 и 3,4 раза (до 1,37 и 2,28 нг/мл), по сравнению с контрольными пациентами. У лиц со стенокардией III ФК средняя концентрация тропонина I повышалась в 5,1 раза (до 3,42 нг/мл) [44]. Подобные сведения можно использовать для неинвазивной диагностики и мониторинга ИБС и инфаркта миокарда.

В нескольких исследованиях кардиальные биомаркеры, в том числе и тропонины, были обнаружены при посмертной экспертизе в ликворе и перикардиальной жидкости, что может быть полезным для оценки тяжести повреждения миокарда. Поступление тропонинов в перикардиальную жидкость обусловлено близостью расположения, более высокие концентрации отмечаются при трансмуральных инфарктах миокарда. Наличие тропонинов в спинномозговой жидкости свидетельствует об их способности проходить через гематоэнцефалический барьер [45, 46].

Циркадные особенности колебаний концентраций кардиальных тропонинов

Циркадная вариация концентраций характерна для большинства анализов. Наибольшая выраженность суточных колебаний наблюдается в уровнях гормональных показателей и субстанций метаболизма, на которые эти гормоны оказывают свое влияние. В нескольких работах показано наличие циркадной колебания концентрации тропонинов, на основании которых сложилось мнение, что их нужно учитывать при установке значений 99-го перцентиля, и дельты прироста концентрации тропонинов у пациентов, доставленных в отделение неотложной помощи с подозрением на острый инфаркт миокарда [47]. Эта необходимость обусловлена тем, что используемые ранние алгоритмы диагностики ишемии миокарда основаны на учете очень низких концентраций тропонинов [2-5] и даже их незначительные изменения ввиду циркадных особенностей может привести к ложноположительной или ложноотрицательной интерпретации результатов анализа.

Недавно было показано, что тропонин T, определяемый высокочувствительным методом (Roche Diagnostics), имеет суточную колебанию концентра-

ций. В работе проводилось почасовое измерение концентрации тропонина Т у здоровых пациентов. При этом максимальные уровни высокочувствительного тропонина Т наблюдались в утренние часы (8:00), после чего происходило их снижение, которое достигало минимальных значений к 20:00. После 20:00 опять-таки происходил плавное повышение концентраций тропонина Т, которая впоследствии достигала максимума в утренние часы [48].

Примечательно, что ритмическая вариация концентрации, характерная для тропонина Т, соответствует циркадной организации сердечно-сосудистой системы и системы гемостаза. Установлено, что частота сердечных сокращений, артериальное давление, сосудистое сопротивление, протромботическая тенденция, агрегация тромбоцитов, активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, активность симпатoadреналовой системы, концентрации катехоламинов и кортизола повышаются в утренние часы, что эволюционно сложилось и необходимо для нормального функционирования в период бодрствования. Однако это имеет важные последствия для патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний: частота сердечно-сосудистых катастроф достоверно выше в утренние часы. Максимальное число случаев ОИМ приходится на утренне-дневной временной промежуток (8:00-12:00). Кроме того, у пациентов, поступивших в утренние часы размер очага ОИМ больше, по сравнению с пациентами, доставленными в вечерне-ночное время, что, предположительно, обусловлено преобладающей активностью симпатoadреналовой системы в это время суток [49].

Заклучение

Учитывая все вышесказанное можно заключить, что концентрация тропонинов в определенный момент времени при взятии крови у пациента зависит от целого ряда факторов (поступления, циркуляции, влияния аутоантител к тропонинам, расщепления и удаления, циркадных особенностей). Это необходимо учитывать для того, чтобы использовать быстрые алгоритмы диагностики и исключения ОИМ, которые основаны на незначительных приростах концентрации (нескольких нг/л) в течение первых часов. Стоит понимать, что любой из вышеперечисленных факторов может привести к искажению результата, в связи чем, необходимы дополнительные фундаментальные исследования метаболических особенностей кардиальных тропонинов для улучшения диагностического процесса.

Литература/References

1. Jaffe AS. Troponin – past, present, and future. *Current Problems in Cardiology*. 2012; 37 (6): 209-228. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2012.02.002
2. Westermann D, Neumann JT, Sorensen NA, Blankenberg S. High-sensitivity assays for troponin in

patients with cardiac disease. *Nature Reviews. Cardiology*. 2017; 14 (8): 472-483. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.48

3. Чаулин АМ, Дупляков ДВ. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 1. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019; 7 (2): 13-23. [Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 1. *Cardiology: News, Views, Education*. 2019; 7 (2): 13-23. (In Russian)]

4. Чаулин АМ, Дупляков ДВ. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 2. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019; 7 (2): 24-35. [Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 2. *Cardiology: News, Views, Education*. 2019; 7 (2): 24-35. (In Russian)]

5. Вельков ВВ. Новые международные критерии инфаркта миокарда и высокочувствительные тропонины: новые возможности и новые проблемы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014;(1):43-53. [Velkov VV. The new international criteria of cardiac infarction and highly sensitive troponins: new possibilities and new problems. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2014;(1):43-53. (In Russian)]

6. Jaffe AS, Wu AHB. Troponin Release – Reversible or Irreversible Injury? Should We Care? *Clinical Chemistry*. 2012; 58 (1): 148-150. DOI: 10.1373/clinchem.2011.173070

7. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, Zdunek S, Barnabe-Heider F, Walsh S, Zupicich J, Alkass K, Buchholz BA, Druid H, Jovinque S, Frisen J. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science*. 2009; 324 (5923): 98-102. DOI: 10.1126/science.1164680

8. White HD. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; 57 (24): 2406-2408. DOI:10.1016/j.jacc.2011.01.029

9. Eschenhagen T, Bolli R, Braun T, Field LJ, Fleischmann BK, Frisen J, Giacca M, Hare JM, Houser S, Lee RT, Marban E, Martin JF, Molkentin JD, Murry CE, Riley PR, Ruiz-Lozano P, Sadek HA, Sussman MA, Hill JA. Cardiomyocyte Regeneration: A Consensus Statement. *Circulation*. 2017; 136 (7): 680-686. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029343

10. Карпов АА, Галагудза ММ, Костарева АА, Малашичева АБ, Докшин ПМ, Эйвазова ШД, Пузанов МВ. Активация стволовых клеток сердца при инфаркте миокарда. *Цитология*. 2018; 60 (2): 81-88. [Karpov AA, Galagudza MM, Kostareva AA, Malashicheva AB, Dokshin PM, Eyvazova ShD, Puzanov MV. Activation of cardiac stem cells in myocardial infarction. *Tsitologiya*. 2018; 60 (2): 81-88. (In Russian)] DOI: 10.1134/S1990519X18030045

11. Narula J, Haider N, Virmani R, DiSalvo TG, Kolodgie FD, Hajjar RJ, Schmidt U, Semigran MJ, Dec GW,

- Khaw BA. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 1996; 335 (16): 1182-1189. DOI: 10.1056/NEJM199610173351603
12. Kyrylkova K, Kyryachenko S, Leid M, Kioussi C. Detection of apoptosis by TUNEL assay. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*. 2012; (887): 41-47. DOI: 10.1007/978-1-61779-860-3_5
13. Weil BR, Young RF, Shen X, Suzuki G, Qu J, Malhotra S, Canty JMJr. Brief myocardial ischemia produces cardiac troponin I release and focal myocyte apoptosis in the absence of pathological infarction in swine. *Journal of the American College of Cardiology: Basic to Translational Science*. 2017; 2 (2): 105-114. DOI: 10.1016/j.jacbts.2017.01.006
14. Singh K, Communal C, Sawyer DB, Colucci WS. Adrenergic regulation of myocardial apoptosis. *Cardiovascular Research*. 2000; 45 (3): 713-719. DOI: 10.1016/S0008-6363(99)00370-3
15. Adams JE, Bodor GS, Davila-Roman VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, Jaffe AS. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation*. 1993; 88 (1): 101-106. DOI: 10.1161/01.CIR.88.1.101
16. Schwartz P, Piper HM, Spahr R, Spieckermann PG. Ultrastructure of cultured adult myocardial cells during anoxia and reoxygenation. *The American Journal of Pathology*. 1984; 115 (3): 349-361.
17. Hickman PE, Potter JM, Aroney C, Koerbin G, Southcott E, Wu AHB, Roberts MS. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clinica Chimica Acta*. 2010; 411(5-6): 318-323. DOI:10.1016/j.cca.2009.12.009
18. Нельсон Д, Кокс М. Основы биохимии Лейнинджера. Т. 2. Биоэнергетика и метаболизм. М.: Бином; 2011. 694 с. [Nelson D, Cox M. Lehninger Principles of Biochemistry. Vol. 2. Bioenergetics and metabolism. Moscow: Binom; 2011. 694 p. (In Russian)]
19. Fonarow GC, Adams KF, Abraham WT, Yancy CW, Boscardia WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure. Classification and regression tree analysis. *The Journal of the American Medical Association*. 2005; 293 (5): 572-580. DOI: 10.1001/jama.293.5.572
20. Hessel MHM, Atsma DE, van der Valk EJM, Bax WH, Schalij MJ, van der Laars A. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*. 2008; 455 (6): 979-986. DOI:10.1007/s00424-007-0354-8
21. Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, Lee TC, Cantyjr JMJr. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation*. 2001; 103 (16): 2035-2037. DOI: 10.1161/01.CIR.103.16.2035
22. O'Hanlon R, Wilson M, Wage R, Smith G, Alpendurada FD, Wong J, Dahl A, Oxborough D, Godfrey R, Sharma S, Roughton M, George K, Pennell DJ, Whyte G, Prasad SK. Troponin release following endurance exercise: is inflammation the cause? a cardiovascular magnetic resonance study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2010; 12(1): 38. DOI: 10.1186/1532-429X-12-38
23. Mingels A, Jacobs L, Michielsen E, Swaanenburg J, Wodzig W, van Diejen-Visser M. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clinical Chemistry*. 2009; 55 (1): 101-108. DOI: 10.1373/clinchem.2008.106427
24. Scherr J, Braun S, Schuster T, Hartmann C, Moehlenkamp S, Wolfarth B, Pressler A, Halle M. 72-h kinetics of high-sensitive troponin T and inflammatory markers after marathon. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2011; 43 (10): 1819-1827. DOI: 10.1249/MSS.0b013e31821b12eb
25. French JK, White HD. Clinical implications of the new definition of myocardial infarction. *Heart (British Cardiac Society)*. 2004; 90 (1): 99-106. DOI: 10.1136/heart.90.1.99
26. Lazzarino AI, Hamer M, Gaze D, Collinson P, Steptoe A. The association between cortisol response to mental stress and high sensitivity cardiac troponin T plasma concentration in healthy adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; 62 (18): 1694-1701. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.070
27. Katus HA, Remppis A, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kubler W. Enzyme linked immune assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1989; 21 (12): 1349-1353. DOI: 10.1016/0022-2828(89)90680-9
28. Katrukha IA, Kogan AE, Vylegzhanina AV, Serebryakova MV, Koshkina EV, Bereznikova AV, Katrukha AG. Thrombin-mediated degradation of human cardiac troponin T. *Clinical Chemistry*. 2017; 63(6): 1094-1100. DOI: 10.1373/clinchem.2016.266635
29. Katrukha IA, Kogan AE, Vylegzhanina AV, Kharitonov AV, Tamm NN, Filatov VL, Bereznikova AV, Koshkina EV, Katrukha AG. Full-size cardiac troponin I and its proteolytic fragments in blood of patients with acute myocardial infarction: antibody selection for assay development. *Clinical Chemistry*. 2018;64(7):1104-1112. DOI: 10.1373/clinchem.2017.286211
30. Zahran S, Figueiredo VP, Graham MM, Schulz R, Hwang PM. Proteolytic digestion of serum cardiac troponin I as marker of ischemic severity. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*. 2018;3 (3). Accessed November 12, 2019. <http://jalm.aaccjnls.org/content/early/2018/02/13/jalm.2017.025254/tab-article-info>
31. Bohner J, von Pape KW, Hannes W, Stegmann T. False-negative immunoassay results for cardiac troponin I probably due to circulating troponin I autoantibodies. *Clinical Chemistry*. 1996; 42 (12): 2046.

32. Eriksson S, Junikka M, Laitinen P, Majamaa-Voltti K, Alfthan H, Pettersson K. Negative interference in cardiac troponin I immunoassays from a frequently occurring serum and plasma component. *Clinical Chemistry*. 2003; 49 (7): 1095-1104.
33. Adamczyk M, Brashear RJ, Mattingly PG. Circulating cardiac troponin-I autoantibodies in human plasma and serum. *Annals of The New York Academy of Sciences*. 2009; (1173): 67-74. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04617.x
34. Adamczyk M, Brashear RJ, Mattingly PG. Prevalence of autoantibodies to cardiac troponin T in healthy blood donors. *Clinical Chemistry*. 2009; 55 (8): 1592-3. DOI: 10.1373/clinchem.2009.125781
35. Eriksson S, Hellman J, Pettersson K. Autoantibodies against cardiac troponins. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 352 (1): 98-100. DOI: 10.1056/NEJM200501063520123
36. Tang G, Wu Y, Zhao W, Shen Q. Multiple immunoassay systems are negatively interfered by circulating cardiac troponin I autoantibodies. *Clinical and Experimental Medicine*. 2012; 12 (1): 47-53. DOI: 10.1007/s10238-011-0141-x
37. Savukoski T, Engstrom E, Engblom J, Ristiniemi N, Wittfooth S, Lindahl B, Eggers KM, Venge P, Pettersson K. Troponin-specific autoantibody interference in different cardiac troponin I assay configurations. *Clinical Chemistry*. 2012; 58 (6): 1040-1048. DOI: 10.1373/clinchem.2011.179226
38. Dubin RF, Li Y, He J, Jaar BG, Kallem R, Lash JP, Makos G, Rosas SE, Soliman EZ, Townsend RR, Yang W, Go AS, Keane M, Defilippi C, Mishra R, Wolf M, Shlipak MG; 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 Nephrology [BioMed Central Nephrology]*. 2013; (14):229. DOI: 10.1186/1471-2369-14-229
39. Ahmadi F, Dolatkhan F, Lessan-Pezeshki M, Mahdavi-Mazdeh M, Abbasi MR, Mohebi-Nejad A. Cardiac troponins in patients with chronic kidney disease and kidney transplant recipients without acute cardiac symptoms. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 2014; 8 (1): 31-36.
40. Ziebig R, Lun A, Hocher B, Priem F, Altermann C, Asmus G, Kern H, Krause R, Lorenz B, Mobes R, Sinha P. Renal elimination of troponin T and troponin I. *Clinical Chemistry*. 2003; 49 (7): 1191-1193. DOI: 10.1373/49.7.1191
41. Ellis K, Dreisbach AW, Lertora J. Plasma elimination of cardiac troponin I in end-stage renal disease. *Southern Medical Journal*. 2001; 94 (10): 993-996.
42. Pervan P, Svagusa T, Prkacin I, Savuk A, Bakos M, Perkov S. Urine high-sensitive troponin I measuring in patients with hypertension. *Signa Vitae*. 2017; 13 (3): 62-64. DOI: 10.22514/SV133.062017.13
43. Mishra V, Patil R, Khanna V, Tripathi A, Singh V, Pandey S, Chaurasia A. Evaluation of salivary cardiac troponin I as potential marker for detection of acute myocardial infarction. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2018; 12 (7): 44-47. DOI: 10.7860/JCDR/2018/32109.11791
44. Бунин ВА, Козлов КЛ, Линькова НС, Пальцева ЕМ. Повышение концентрации тропонина-1 в слюне пациентов с ишемической болезнью сердца коррелирует со стадией развития заболевания. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017; 6 (4): 13-14. [Bunin VA, Kozlov KL, Linkova NS, Paltseva EM. An increase in troponin-I concentration in the saliva of patients with coronary heart disease correlates with the stage of disease development. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017; 6 (4): 13-14. (In Russian)]
45. Wang Q, Michiue T, Ishikawa T, Zhu BL, Maeda H. Combined analyses of creatine kinase MB, cardiac troponin I and myoglobin in pericardial and cerebrospinal fluids to investigate myocardial and skeletal muscle injury in medicolegal autopsy cases. *Legal Medicine (Tokyo, Japan)*. 2011; 13 (5): 226-232. DOI: 10.1016/j.legalmed.2011.05.002
46. Chen JH, Inamori-Kawamoto O, Michiue T, Ikeda S, Ishikawa T, Maeda H. Cardiac biomarkers in blood, and pericardial and cerebrospinal fluids of forensic autopsy cases: A reassessment with special regard to postmortem interval. *Legal Medicine (Tokyo, Japan)*. 2015; 17 (5): 343-350. DOI: 10.1016/j.legalmed.2015.03.007
47. Aakre KM, Roraas T, Petersen PH, Svarstad E, Sellevoll H, Skadberg O, Saele K, Sandberg S. Weekly and 90-minute biological variations in cardiac troponin T and cardiac troponin I in hemodialysis patients and healthy controls. *Clinical Chemistry*. 2014; 60(6): 838-847. DOI: 10.1373/clinchem.2013.216978
48. Klinkenberg LJJ, Wildi K, van der Linden N, Kouw IWK, Niens M, Twerenbold R, Rubini Gimenez M, Puelacher C, Daniel Neuhaus J, Hillinger P, Nestelberger T, Boeddinghaus J, Grimm K, Sabti Z, Bons JA, van Suijlen JD, Tan FE, Ten Kate J, Bekers O, van Loon LJ, van Dieijen-Visser MP, Mueller C, Meex SJ. Diurnal rhythm of cardiac troponin: consequences for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Clinical Chemistry*. 2016; 62(12): 1602-1611. DOI: 10.1373/clinchem.2016.257485
49. Снежицкий ВА, Побиванцева НФ. Циркадные ритмы в кардиологической практике. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2013; (3): 9-13. [Snezhitskiy VA, Pobivantseva NF. Circadian rhythms in cardiological practice. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2013; (3): 9-13. (In Russian)]

Сведения об авторах

Чаулин Алексей Михайлович, врач клинической лабораторной диагностики, ассистент кафедры, Самарский областной клинический кардиологический диспансер; адрес: Российская Федерация, 443070, г. Самара, ул. Аэродромная, д. 43; Самарский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; тел: +7(927)7702587; e-mail: alekseymikhailovich22976@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2712-0227>

Карслян Лиля Степановна, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики, доцент, Самарский областной клинический кардиологический диспансер; адрес: Российская Федерация, 443070, г. Самара, ул. Аэродромная, д. 43; Самарский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; тел: +7(846)3737064; e-mail: karslyan.l@yandex.ru

Нурбалтаева Дана Адльбековна, врач клинической лабораторной диагностики, Самарский областной клинический кардиологический диспансер; адрес: Российская Федерация, 443070, г. Самара, ул. Аэродромная, д. 43; тел: +7(846)3737064; e-mail: ms.nurbaltaeva@mail.ru

Григорьева Екатерина Владимировна, врач клинической лабораторной диагностики, Самарский областной клинический кардиологический диспансер; адрес: Российская Федерация, 443070, г. Самара, ул. Аэродромная, д. 43; тел: +7(846)3737064; e-mail: ekaterinabazuk1@gmail.com

Дупляков Дмитрий Викторович, д.м.н., профессор, Самарский областной клинический кардиологический диспансер; адрес: Российская Федерация, 443070, г. Самара, ул. Аэродромная, д. 43; Самарский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; тел: +7(846)3737064; e-mail: duplyakov@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0002-6453-2976>

Lilya S. Karslyan, *Cand.Med.Sci.*, doctor of clinical laboratory diagnostics, assistant professor, Samara Regional Cardiology Dispensary; Address: 43, Aerodromnaya Str., Samara, Russian Federation 443070; Samara State Medical University; Address: 89, Chapayevskaya Str., Samara, Russian Federation 443099; Phone: +7(846)3737064; e-mail: karslyan.l@yandex.ru

Dona A. Nurbaltaeva, doctor of clinical laboratory diagnostics, Samara Regional Cardiology Dispensary; Address: 43, Aerodromnaya Str., Samara, Russian Federation 443070; Phone: +7(846)3737064; e-mail: ms.nurbaltaeva@mail.ru

Ekaterina V. Grigoriyeva, doctor of clinical laboratory diagnostics, Samara Regional Cardiology Dispensary; Address: 43, Aerodromnaya Str., Samara, Russian Federation 443070; Phone: +7(846)3737064; e-mail: ekaterinabazuk1@gmail.com

Dmitry V. Duplyakov, *Dr.Med.Sci.*, Professor, Samara Regional Cardiology Dispensary; Address: 43, Aerodromnaya Str., Samara, Russian Federation 443070; Samara State Medical University; Address: 89, Chapayevskaya Str., Samara, Russian Federation 443099; Phone: +7(846)3737064; e-mail: duplyakov@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0002-6453-2976>

Author information

Aleksey M. Chaulin, doctor of clinical laboratory diagnostics, assistant of the department, Samara Regional Cardiology Dispensary; Address: 43, Aerodromnaya Str., Samara, Russian Federation 443070; Samara State Medical University; Address: 89, Chapayevskaya Str., Samara, Russian Federation 443099; Phone: +7(927)7702587; e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2712-0227>

Поступила 17.04.2019 г.
Принята к печати 11.10.2019 г.

Received 17 April 2019
Accepted for publication 11 October 2019



This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.