

Циркадные ритмы сердечных тропонинов: механизмы и клиническое значениеЧаулин А. М.^{1,2}, Дуплякова П. Д.^{1,2}, Дупляков Д. В.^{1,2}

Современные лабораторные методы определения биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний характеризуются высокой чувствительностью и могут обнаруживать практически единичные молекулы в биологических жидкостях человека, в значительной степени ускоряя и улучшая диагностику. Однако в этом случае происходит снижение специфичности и необходимо принимать во внимание ряд дополнительных факторов, которые могут повлиять на результат исследования. К числу подобных факторов, как показывают недавние исследования, относятся циркадные ритмы (ЦР).

Данная обзорная статья посвящена обсуждению недавно обнаруженных ЦР уровня сердечных тропонинов (СТ). Показано, что как у здоровых людей, так и у пациентов с рядом хронических заболеваний, концентрации СТ изменяются в течение суток. Учитывая, что современные алгоритмы диагностики инфаркта миокарда основаны на серийных исследованиях (0-1 ч и 0-3 ч) сыворотки крови, а значения СТ в сыворотке крови для постановки диагноза инфаркта миокарда за этот промежуток времени составляют всего несколько нг/л, то ЦР СТ могут в некоторой степени повлиять на точность диагностики. Так, естественные физиологические изменения концентрации СТ в течение суток могут быть ошибочно трактованы как диагностически значимые отклонения и привести к ошибочной интерпретации результатов исследования.

Ключевые слова: сердечные тропонины, циркадные ритмы, сердечно-сосудистые заболевания, инфаркт миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара; ²ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия.

Чаулин А. М.* — врач клинической лабораторной диагностики клиничко-диагностической лаборатории; аспирант, ассистент кафедры гистологии и эмбриологии, ORCID: 0000-0002-2712-0227, Дуплякова П. Д. — ординатор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-2773-1682, Дупляков Д. В. — д. м. н., профессор, зам. главного врача по медицинской части; директор НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

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

ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, КФК-МВ — креатинфосфокиназа МВ изоформа, СТ — сердечные тропонины, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СТ-Т — сердечный тропонин Т, СТ-И — сердечный тропонин I, Т3, Т4 — тиреоидные гормоны (трийодтиронин, тетрайодтиронин), ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЦР — циркадные ритмы.

Рукопись получена 14.08.2020

Рецензия получена 21.08.2020

Принята к публикации 28.08.2020



Для цитирования: Чаулин А. М., Дуплякова П. Д., Дупляков Д. В. Циркадные ритмы сердечных тропонинов: механизмы и клиническое значение. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S3):4061. doi:10.15829/1560-4071-2020-4061

Circadian rhythms of cardiac troponins: mechanisms and clinical significanceChaulin A. M.^{1,2}, Duplyakova P. D.^{1,2}, Duplyakov D. V.^{1,2}

Modern laboratory methods for determining biomarkers of cardiovascular diseases are highly sensitive and can detect almost single molecules in human biological fluids, significantly speeding up and improving the diagnosis of cardiovascular diseases. However, in this case, there is a decrease in specificity and it is necessary to take into account a number of additional factors that may affect the result of the study. Recent studies have shown that circadian rhythms (CR) are among these factors.

This review article is devoted to the discussion of recently discovered CR of cardiac troponins (CT). A number of articles reported that, both in healthy people and in patients with a number of chronic diseases, CT concentrations change during the day. Given that modern algorithms for diagnosing myocardial infarction (MI) are based on serial studies (0-1 h and 0-3 h) of blood serum, and the values of CT in the blood serum for the diagnosis of myocardial infarction (MI) for this period of time are only a few ng/l, the CT CR can to some extent affect the accuracy of MI diagnosis. Thus, natural physiological changes in the concentration of CT during the day can be mistakenly interpreted as diagnostically significant deviations and lead to an erroneous interpretation of laboratory test results.

Key words: cardiac troponins, circadian rhythms, cardiovascular diseases, myocardial infarction.

Relationships and Activities: none.

¹Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara; ²Samara State Medical University, Samara, Russia.

Chaulin A. M.* ORCID: 0000-0002-2712-0227, Duplyakova P. D. ORCID: 0000-0003-2773-1682, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Corresponding author: alekseymichailovich22976@gmail.com

Received: 14.08.2020 **Revision Received:** 21.08.2020 **Accepted:** 28.08.2020

For citation: Chaulin A. M., Duplyakova P. D., Duplyakov D. V. Circadian rhythms of cardiac troponins: mechanisms and clinical significance. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S3):4061. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4061

Понятие о циркадных ритмах

Циркадные (циркадианные или суточные) ритмы (ЦР) — эволюционно выработанный консервативный механизм, позволяющим широкому кругу организмов (от цианобактерий до млекопитающих) предвидеть и адаптироваться к циклическим изменениям внешней среды, происходящим из-за вращения Земли вокруг своей оси (смены дня и ночи) [1, 2]. С молекулярной точки зрения ЦР состоит из транскрипционно-трансляционных петель обратной связи основных активаторов, генов и белков, периодически экспрессирующихся практически в каждой клетке организма. Циркадная система самодостаточна, и, как следует из латинского названия (*circa* — около, *dies* — день), она колеблется с почти 24-часовым периодом [3].

Открытие ЦР приписывают французскому астроному и хронобиологу Жан-Жаку Де Мерану (1729г). Исследователь отметил, что оставленная в темноте мимоза закрывала и разворачивала свои листья вне зависимости от освещенности в соответствии со своими внутренними настройками на 24-часовой (суточный) ритм. В последние годы ЦР стали активно изучаться и были обнаружены практически у всех обитателей планеты. Благодаря развитию молекулярно-генетических технологий были открыты гены, ответственные за их регуляцию. В 1970г Benzer S и Koporka R в исследовании на дрозофилах выявили ген, регулирующий ЦР и назвали его *period* (сокращенно *per*). Мутации этого гена приводили к нарушению ЦР у подопытных мух. Огромный вклад в изучение молекулярно-генетических механизмов, определяющих ЦР живых организмов, внесли Hall J, Rosbash M и Young M, за что эти исследователи в 2017г были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине [4-7].

ЦР имеют не только большую теоретическую ценность, но и важное практическое значение. Показано, что нарушение суточного ритма, вызванного, например, посменной (ночной) работой может привести к неблагоприятным последствиям для здоровья, а именно, повышению риска развития онкологических, метаболических, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и психических заболеваний [8-11].

ЦР имеют важное значение в лабораторной диагностике целого ряда заболеваний в связи с тем, что некоторые молекулы секретируются в определенные периоды суток, например, многие гормоны активнее секретируются в утренние часы. Кроме того, большое количество молекул (метаболитов) подвержено влиянию данных гормонов, в связи с чем их концентрации также отличаются в утренние и вечерние часы. Следовательно, для оптимальной диагностики врач-клиницисты должны учитывать время взятия биоматериала, а при вынужденном поступлении пациента

(с ургентными состояниями) принимать во внимание возможные физиологические отклонения ряда лабораторных показателей с учетом естественных ЦР.

В последнее время появилась информация о существовании ЦР у сердечных тропонинов (СТ) — ключевых биомаркеров для диагностики ряда сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности, инфаркта миокарда (ИМ). В представленном обзоре мы проанализируем данные опубликованных к настоящему времени исследований, посвященных суточным ритмам СТ, и обсудим их возможные механизмы. Подобные работы в настоящее время отсутствуют.

Биология СТ

СТ долгое время считались строго внутриклеточными молекулами, а их обнаружение в сыворотке крови рассматривалось как один из ключевых признаков (критериев) диагноза ИМ [12, 13]. Значительно возросшая чувствительность новых методов определения СТ (высоко- и ультрачувствительных) способствовала изменениям наших представлений об их биологии и диагностической ценности. Молекулы СТ в сыворотке крови циркулируют в виде гетерогенного пула: свободные одиночные молекулы СТ, бинарные и тройные комплексы (соединение нескольких СТ в единую молекулу). В состав диагностических иммунохимических наборов для определения СТ входят антитела к разным антигенным детерминантам молекулы СТ, что определяет разницу значений, в результате чего лабораторные показатели одного и того же пациента могут отличаться в несколько раз [14].

В кардиомиоците молекулы СТ располагаются в виде структурного пула (тропонинового комплекса) и цитоплазматического (свободного) пула. Молекулы СТ свободного пула являются основными источниками, вносящими вклад в рост концентрации СТ у здоровых пациентов и при обратимых/незначительных повреждениях клеток миокарда при развитии ургентных состояний, а также во время физических нагрузок или психоэмоциональных стрессов. Кроме того, цитоплазматический пул первым высвобождается при развитии ИМ, образуя первый пик концентрации, а второй пик концентрации СТ в сыворотке возникает при деградации структурного пула СТ.

Молекулы СТ присутствуют как в сыворотке/плазме крови, так и ряде других биологических жидкостей, образующихся в результате процессов фильтрации и секреции, в частности, в моче и ротовой жидкости [15-18]. Вместе с тем, молекулы СТ обладают относительно крупными размерами (и соответственно высокой молекулярной массой) по отношению к размеру пор почечного фильтра и обнаруживаются в моче далеко не у всех пациентов [19]. Вероятность обнаружения СТ в моче зависит от чувствительности используемого метода определения.

Циркадные ритмы СТ

Поиск клинических исследований осуществлялся по базе данных PubMed по следующим ключевым словам: circadian rhythm, diurnal rhythm, cardiac troponin, high-sensitivity troponin. Всего было найдено 10 оригинальных исследований, в которых изучались ЦР СТ. Первыми об их существовании сообщили Wu A и Vasile V [20–22].

Aakre K, et al. изучали еженедельные и 90-минутные биологические вариации концентрации СТ-Т и СТ-И при помощи высокочувствительных методов определения — Roche Diagnostics и Abbott Diagnostics, соответственно [23]. Взятие крови осуществлялось у здоровых добровольцев и пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) с 90-минутными интервалами в течение 6-часового периода (с 8:30 до 14:30). Оказалось, что уровни СТ-Т (у здоровых лиц и пациентов с ХБП) и СТ-И (только в группе пациентов с ХБП) ежедневно снижались в среднем на 0,8–1,7%. Ежедневные различия в уровнях СТ-Т и СТ-И составили 8 и 15%, соответственно [23].

В нескольких исследованиях ЦР СТ были изучены более подробно — измерение уровня СТ у одних и тех же пациентов проводилось каждый час в течение суток, что позволяет значительно точнее установить факт наличия или отсутствия ЦР [24–27]. Клинические характеристики пациентов, участвующих в данных исследованиях, значительно различались (табл. 1).

Fournier S, et al. изучали циркадные изменения СТ-Т с использованием косинор-метода (применяется при анализе волновых процессов и обработке хронобиологических данных) у 17 здоровых добровольцев (ср. возраст 25 лет) [27]. Участники за три дня до исследования придерживались определенного режима дня — специально разработанный рацион питания, приемы пищи в 8:30, 12:00 и 19:00, физическая активность в виде пеших прогулок в течение 10 мин до и после приема пищи, участников попросили лечь в постель в 21:00, а в 22:00 выключить свет. Качество их ЦР оценивалось путем измерения температуры тела (инфракрасный ушной термометр), сердечного ритма и артериального давления (два измерения каждый раз с помощью традиционной манжеты) перед каждым забором крови. Забор крови осуществлялся каждые 4 ч в течение суток. Концентрация СТ-Т в течение суток изменялась в диапазоне от 3 до 9 нг/л, при этом значений выше 99-го перцентиля (14 нг/л) не наблюдалось. Пик концентрации приходился на 06:00, а максимальное снижение наблюдалось в 18:00. Это исследование продемонстрировало наличие ЦР концентрации СТ-Т с амплитудой вариации 20,5%.

Klinkenberg L, et al. изучали ЦР СТ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [24], а также у здоровых лиц [25]. Сравнивая оба этих исследования, можно

отметить, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа циркадные колебания концентрации СТ-Т были несколько выше, чем у здоровых пациентов. Авторы пришли к выводу, что циркадные колебания концентрации СТ-Т могут повлиять на результаты, если уровень СТ-Т изучается в скрининговых программах, но вряд ли могут повлиять на точность диагностики ИМ при использовании рекомендуемых Европейским обществом кардиологов диагностических алгоритмов.

van der Linden N, et al. изучали ЦР СТ у пациентов с и без ХБП [28]. Авторы проводили почасовые изменения концентрации СТ-И у 36 испытуемых, половина из которых имела ХБП. Исходные концентрации СТ-И были недостоверно выше в группе с ХБП по сравнению с группой без ХБП (median [IQR] 6,8 [3,5–9,2] ng/L vs 4,7 [2,8–6,9] ng/L; p=0,09).

Во всех упомянутых выше исследованиях ЦР присутствовали у СТ-Т, но не были статистически значимы для СТ-И [25–27]. Wildi K, et al. также не обнаружили ЦР СТ-И, характерных для СТ-Т [29]. Весьма примечательно, что в исследовании Klinkenberg L почасовые различия концентрации СТ-И составляли не более 1 нг/л [25], тогда как у пациентки с ХБП в исследовании van der Linden N они достигали 2,6 нг/л [26]. Сравнивая результаты данных исследований Klinkenberg L и van der Linden N [25, 26], также отметим, что в последнем случае ЦР СТ-Т были гораздо более значимы и могли бы повлиять на точность диагностики ИМ (при использовании ранних алгоритмов диагностики 0–1 ч, и 0–3 ч). В связи с этим, можно предположить, что циркадные колебания концентраций как СТ-Т, так и СТ-И у пациентов в условиях ХБП гораздо более выражены, чем у здоровых индивидуумов.

В 2020г Zaninotto M, et al. уже при использовании высокочувствительного метода анализа обнаружили наличие ЦР концентрации СТ-И [30]. Примечательно, что ЦР СТ соответствуют ЦР другого биомаркера, используемого для постановки диагноза ИМ — МВ-креатинфосфокиназы (КФК-МВ) [31].

Существует и другой (суррогатный) подход для изучения ЦР. Его цель — показать, присутствуют ли клинически значимые суточные изменения концентрации СТ-Т у пациентов в реальной клинической практике. Ross A, et al. анализировали пациентов, госпитализированных в отделение неотложной помощи с болью в груди, но не имевших ИМ или других состояний, которые могли повлиять на уровень СТ-Т в крови [32]. Периоды времени для забора крови были следующие: 00:00–03:59, 04:00–07:59, 08:00–11:59, 12:00–15:59, 16:00–19:59 и 20:00–23:59. Всего в исследование было включено 19460 пациентов (50% мужчин), средний возраст 54±16 лет. Пациенты, которые поступили ночью, оказались моложе, но схожи по другим характеристикам. Наивысшие

Таблица 1

Исследования, посвященные изучению ЦР СТ

№	Количество пациентов, участвующих в исследовании, и их базовая характеристика	Дизайн исследования	Основные выводы/результаты исследований	Источник
1	Здоровые (n=12)	Ежечасное определение СТ-I в течение 4 ч	Популяционно определенные референсные границы для СТ-I менее точны, чем индивидуальные для конкретного пациента	[20]
2	Здоровые (n=20)	Определение СТ-T в 5 временных точках	СТ-T показал большую суточную вариабельность по сравнению с СТ-I	[21]
3	Здоровые (n=20)	Определение СТ-T в начале исследования и через 1, 2, 3 и 4 ч (т.е. всего 5 измерений)	Циркадная вариабельность уровня СТ-T незначительна, но может оказаться значимой при проведении анализа.	[22]
4	Здоровые (n=24)	Определение СТ-T и СТ-I осуществлялось ежечасно в течение 25 ч (от 8:30 до 8:30)	Для СТ-T характерен ЦР с пиковой концентрацией утром и постепенным снижением концентрации в течение дня. Для СТ-I циркадные колебания концентрации незначительны (не более 1 нг/л)	[23]
5	Здоровые (n=20) Пациенты с ХБП (диализ) (n=19)	Определение СТ-T и СТ-I проводилось с 90-минутными интервалами в течение 6 ч (от момента первого измерения в 8:30 до последнего измерения в 14:30)	Для СТ-T и СТ-I характерен ЦР с постепенным снижением концентрации в течение дня на 0,8-1,7% ежечасно	[24]
6	Пациенты с сахарным диабетом 2 типа без острых ССЗ (n=23) Пациенты с сахарным диабетом 2 типа без острых ССЗ (n=7)	Определение СТ-T в серийных образцах венозной крови, которую отбирали в течение 11-часового периода (с 8:30 до 19:30) Определение СТ-T в серийных образцах крови, которую забирали ежечасно в течение 25 ч (от 8:30 утра до 8:30 утра следующего дня)	Для СТ-T характерен ЦР с пиковой концентрацией утром и постепенным снижением концентрации в течение дня	[25]
7	Пациент с ХПН	Ежечасное определение СТ-T и СТ-I в сыворотке крови при помощи высокочувствительных методов	Для СТ-T характерны статистически и клинически значимые ЦР, которые, ко всему прочему, могут повлиять на точность диагностики острого ИМ при использовании быстрых алгоритмов	[26]
8	Здоровые (n=17)	Изучить ЦР уровня тропонина среди абсолютно здоровых лиц в течение суток (с 08:00 до 08:00)	Максимальные значения СТ-T были зарегистрированы в 6:00, а минимальные в 18:00	[27]
9	Пациенты, поступившие в отделение неотложной помощи с подозрением на ИМ (n=2601)	Определение СТ-I при помощи четырех методов анализа. Сравнивались утренние и вечерние значения СТ-I сыворотки крови у одних и тех же пациентов	Циркадные вариации концентрации СТ-I статистически и клинически не значимы	[29]
10	Здоровые (n=35)	Определение СТ проводилось при помощи высокочувствительного метода в образцах крови, полученных утром (8:00-9:00) и через 1, 2, 3, и 7 ч)	Для СТ-I характерен суточный ритм концентрации. Наиболее высокие концентрации были утром, а к вечеру снижались	[30]

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СТ — сердечные тропонины, СТ-T — сердечный тропонин T, СТ-I — сердечный тропонин I, ХБП — хроническая болезнь почек, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЦР — циркадные ритмы.

средние значения концентрации СТ-T при поступлении у мужчин (9,0 нг/л; 95% доверительный интервал (ДИ) 8,7-9,3) и у женщин (8,0 нг/л; 95% ДИ 7,8-8,2) были обнаружены в период 08:00-11:59 ч. После поправки на возраст и предполагаемую скорость клубочковой фильтрации (СКФ) достоверных ЦР изменений концентрации СТ-T обнаружить не удалось.

Интересна идея сопоставления времени возникновения ИМ, а также его размера с ЦР СТ. Suárez-Barrientos A, et al. ретроспективно проанализировали данные 811 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST

(ИМпST), оценивая размер ИМ по пиковой концентрации КФК-MB и СТ-I [33]. Авторы сравнивали их значения в четырех временных интервалах: 24:00-06:00; 06:00-12:00; 12:00-18:00; 18:00-24:00. Наибольшее число пациентов с ИМ поступило в период с 06:00 до 12:00 ч (269 пациентов). Пациенты с ИМ передней стенки ЛЖ чаще госпитализировались в период с 24:00 до 12:00. Первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) выполнялось несколько чаще у пациентов, поступавших в период с 24:00 до 06:00 (86% пациентов). Пик концентрации

для обоих ферментов наблюдался в период с 06:00 до 12:00, а минимум с 12:00 до 18:00. Размер инфаркта был значительно больше у пациентов, госпитализированных в период перехода от темноты к свету (06:00-12:00), чем у пациентов с началом ИМпСТ в любое другое время суток (КФК-МВ: 1766,84 ед./л (95% ДИ 1554,34-2020,69) vs 1517,21 ед./л (95% ДИ 1382,41-1649,81); СТ-I: 66,65 нг/мл (95% ДИ 56,47-78,76) vs 53,65 нг/мл (95% ДИ 47,7-60,04).

Клиническая целесообразность рутинной аспирации тромба из коронарной артерии в настоящее время сомнительна. Между тем, согласно данным регистра Acute Myocardial Infarction in Switzerland Plus, включившего в 2009–2014гг 3648 пациентов с ИМпСТ и первичным ЧКВ (аспирация была выполнена у 49% пациентов), эффективность аспирации оказалась наиболее эффективной в плане уменьшения размера ИМ в период с 06:00 до 17:59 ч [34].

Интересно, что ЦР были обнаружены и при развитии ИМ 4А типа — у пациентов, перенесших плановое ЧКВ. Fournier S, et al. проанализировали данные 1021 пациента в зависимости от времени проведения ЧКВ: утренняя группа (651 пациентов) 07:00-12:00 и дневная группа (370 пациентов) с 12:00 до 19:00. Частота развития перипроцедурного ИМ была статистически ниже в утренней группе по сравнению с дневной группой (20% vs 30%, $p < 0,001$). Эта разница оставалась статистически значимой после коррекции по полу и возрасту (21% vs 29%, $p = 0,03$). Согласно многофакторному анализу, проведение ЧКВ во второй половине дня независимо увеличивает риск развития перипроцедурного ИМ (отношение шансов 2,0; 95% ДИ 1,1-3,4; $p = 0,02$) [35].

Возможные механизмы формирования ЦР СТ

Молекулы СТ, как показали недавние исследования, могут высвобождаться из кардиомиоцитов у абсолютно здоровых лиц, однако механизмы данного высвобождения пока окончательно неизвестны [14, 18, 36]. Недавние исследования показали, что даже незначительные колебания активности различных систем организма, в особенности, таких, как нейроэндокринная, система гемостаза и мочевыделительная система, могут влиять на уровень СТ в сыворотке крови. Поскольку данные системы имеют ЦР своей активности, то предположительно они могут обуславливать ЦР СТ. Рассмотрим данные механизмы подробнее.

Роль нейроэндокринной системы в высвобождении СТ. Нейроэндокринная система жизненно необходима для адекватной работы сердечно-сосудистой системы. Lazzarino A, et al. обнаружили, что повышение уровня кортизола, вследствие стрессовой стимуляции клубочковой зоны коркового вещества надпочечников, ассоциируется с показателями СТ-Т [37]. Незначительные физические нагрузки и введение

добутамина, по данным Samaha E, et al., также приводили к некоторому росту уровня СТ в сыворотке крови [38]. Катехоламины, как известно, повышают потребность миокарда в кислороде и увеличивают частоту сердечных сокращений (ЧСС). Ben Yedder N, et al. обнаружили тесную корреляцию с уровнем СТ-Т ($r = 0,637$, $p < 0,01$). Кроме того, у лиц с положительным СТ-Т ЧСС во время пароксизма оказалась достоверно выше по сравнению с тропонин-отрицательными пациентами (190 уд./мин vs 170 уд./мин; $p = 0,008$) [39].

Механизм высвобождения молекул СТ в условиях резкого повышения ЧСС и тахикардий, предположительно, связан с нарушением равновесия между потребностью и доставкой кислорода и субстратов метаболизма (глюкозы, свободных жирных кислот, лактата и др.). В условиях высокой ЧСС миокард страдает от дефицита энергии и не может в полной мере обеспечить постоянство гомеостаза внутриклеточной среды. Дефицит кислорода приводит к переключению метаболических путей с аэробного на анаэробный, постепенному накоплению лактата и закислению внутриклеточной среды, в условиях которой активируются ферменты протеазы, расщепляющие внутриклеточные белки, в т.ч. входящие в состав биологических мембран, что в конечном итоге приводит к повышению их проницаемости и высвобождению молекул СТ [14, 18, 40, 41]. Размер молекул СТ позволяет им проходить через относительно неповрежденные клеточные мембраны кардиомиоцитов. Кроме того, известно, что в цитозоле кардиомиоцитов располагается цитоплазматическая (свободная) фракция СТ, которая, по мнению ряда исследователей, высвобождается у здоровых лиц, а также при незначительных (обратимых) повреждениях кардиомиоцитов [14, 18, 42] (рис. 1).

Еще одним триггером высвобождения молекул СТ из миокарда могут быть тиреоидные гормоны (Т3, Т4). Активность клеток тиротропцитов передней доли гипофиза повышается утром, что приводит к повышению уровня тиреотропного гормона, который, в свою очередь, активирует фолликулярные клетки щитовидной железы для выработки Т3 и Т4. Отмечено, что утром концентрация Т3 и Т4 в сыворотке крови пациентов превышает аналогичные вечерние показатели [43, 44]. При этом более высокие уровни тиреоидных гормонов утром связаны с более тяжелой клинической картиной ССЗ (ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и фибрилляции предсердий) у этих пациентов [43, 44]. Повышение уровня тиреоидных гормонов приводит к повышению ЧСС, и, как следствие, нарушению равновесия между потребностью и доставкой кислорода, что, по всей видимости, является причиной ЦР СТ (более высокой утренней концентрации СТ).

Таблица 2

Биохимические и лабораторные особенности молекул СТ

Отличительные характеристики	СТ-Т	СТ-И
Специфичность для выявления повреждений кардиомиоцитов	Почти абсолютная (есть несколько исследований, в которых экспрессия СТ-Т была обнаружена в скелетных мышцах и стенках легочных и полых вен)	Абсолютная (экспрессия только в миокарде)
Молекулярная масса	36 килодальтон	24 килодальтон
Общее содержание СТ в мг на 1 г веса ткани миокарда	10-11 мг/г миокарда	4-6 мг/г миокарда
Объем цитоплазматической фракции СТ	6-7%	3-4%
Лабораторная диагностика	Практически стандартизованный (существует всего один производитель высокочувствительного метода определения СТ-Т)	Не стандартизованный (существует огромное количество производителей методов анализа умеренного и высокочувствительного СТ-И, которые дают разные результаты при исследовании сыворотки крови одного и того же пациента)

Сокращения: СТ — сердечные тропонины, СТ-Т — сердечный тропонин Т, СТ-И — сердечный тропонин I.

Роль мочевыделительной системы в повышении концентрации и формировании ЦР СТ. Как сообщалось ранее, концентрация СТ в сыворотке крови зависит не только от высвобождения их из миокарда, но и от механизмов элиминации. Поэтому мы не случайно описывали возможности почечной фильтрации выше. Если сравнить исследования Klinkenberg L, et al. [24, 25] и van der Linden N, et al [26], можно заметить, что у пациентов с нормальной функцией почек наблюдались менее выраженные циркадные изменения СТ-И, чем у пациентов с угнетенной функцией почек. Для СТ-Т также характерна данная тенденция: у пациентов с адекватной почечной фильтрацией (нормальной СКФ) циркадные колебания значительно более выражены.

Мочевыделительная система также в течение суток изменяет свою активность. Известно, что утренний диурез выше ночного, что свидетельствует о более высокой СКФ в утренние часы [50]. Примечательно, что факторы, вызывающие повышение СКФ, также вызывают повышение клиренса СТ — способность почек элиминировать СТ выше у пациентов с более высоким артериальным давлением [16]. Следовательно, ЦР мочевыделительной системы и факторов, оказывающих влияние на СКФ, также могут быть связаны с циркадными вариациями концентрации СТ в сыворотке крови.

Функция почек может играть существенную роль в различии ЦР СТ-Т и СТ-И в связи с тем, что сниже-

ние СКФ гораздо более тесно связано с повышением СТ-Т, нежели с концентрациями СТ-И [49].

Заключение

Рассматривая имеющиеся на данный момент публикации, можно утверждать о наличии ЦР СТ, причем более выраженных у СТ-Т. Уровень СТ-И, вероятно, не имеет циркадных вариаций или они незначительны. Суточная динамика СТ, по-видимому, может повлиять на диагностику, а что более важно — стратификацию риска при некоторых неотложных состояниях, протекающих с повреждением миокарда, когда уровень СТ повышается незначительно или умеренно. Вместе с тем, на точность диагностики ИМ ЦР СТ навряд ли смогут оказать существенное влияние. Следует учитывать, что большая часть пациентов с ИМ относится к старшей возрастной группе и имеет много сопутствующих заболеваний (например, ХБП). В этих случаях клиническое значение ЦР СТ может оказаться весомым.

Впрочем, в настоящее время мы только начинаем изучать ЦР СТ, а также факторы на них влияющие. Поэтому окончательные выводы можно будет сделать только после проведения масштабных исследований.

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

Литература/References

- Ouyang Y, Andersson CR, Kondo T, et al. Resonating circadian clocks enhance fitness in cyanobacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(15):8660-4. doi:10.1073/pnas.95.15.8660.
- Hut RA, Beersma DG. Evolution of time-keeping mechanisms: early emergence and adaptation to photoperiod. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011;366(1574):2141-54. doi:10.1098/rstb.2010.0409.
- Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science*. 1999;284(5423):2177-81. doi:10.1126/science.284.5423.2177.
- Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971;68(9):2112-6. doi:10.1073/pnas.68.9.2112.
- Hall JC, Rosbash M. Genetic and molecular analysis of biological rhythms. *J Biol Rhythms*. 1987;2(3):153-78. doi:10.1177/074873048700200301.
- Bargiello TA, Jackson FR, Young MW. Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*. *Nature*. 1984;312(5996):752-4. doi:10.1038/312752a0.
- Discoveries of Molecular Mechanisms Controlling the Circadian Rhythm. URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2017/advanced-information/>

8. Hedström AK, Åkerstedt T, Hillert J, et al. Shift work at young age is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011;70(5):733-41. doi:10.1002/ana.22597.
9. Kecklund G, Axelsson J. Health consequences of shift work and insufficient sleep. *BMJ*. 2016;355:i5210. doi:10.1136/bmj.i5210.
10. Wyse CA, Celis Morales CA, Graham N, et al. Adverse metabolic and mental health outcomes associated with shiftwork in a population-based study of 277,168 workers in UK biobank. *Ann Med*. 2017;49(5):411-20. doi:10.1080/07853890.2017.1292045.
11. Stenvers DJ, Scheer FAJL, Schrauwen P, et al. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(2):75-89. doi:10.1038/s41574-018-0122-1.
12. Myocardial infarction redefined — a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000;21(18):1502-13. doi:10.1053/ehj.2000.2305.
13. Ladenson JH. A personal history of markers of myocyte injury [myocardial infarction]. *Clin Chim Acta*. 2007;381(1):3-8. doi:10.1016/j.cca.2007.02.039.
14. Chaulin AM, Karslyan LS, Grigorjeva EV, et al. Metabolism of cardiac troponins (literature review). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(4):103-15. (In Russ.) Чаулин А. М., Карслян Л. С., Григорьева Е. В. и др. Особенности метаболизма сердечных тропонинов (обзор литературы). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(4):103-15. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115.
15. Garcia-Osuna A, Gaze D, Grau-Agramunt M, et al. Ultrasensitive quantification of cardiac troponin I by a Single Molecule Counting method: analytical validation and biological features. *Clin Chim Acta*. 2018;486:224-31. doi:10.1016/j.cca.2018.08.015.
16. Pervan P, Svaguša T, Prkačin I, et al. Urine high sensitive Troponin I measuring in patients with hypertension. *Signa Vitae — A Journal In Intensive Care And Emergency Medicine*. 2017;13(Suppl 3):62-4. doi:10.22514/SV133.06201713.
17. Mirzaii-Dizgah I, Riahi E. Salivary high-sensitivity cardiac troponin T levels in patients with acute myocardial infarction. *Oral Dis*. 2013;19(2):180-4. doi:10.1111/j.1601-0825.2012.01968.x.
18. Chaulin AM, Karslyan LS, Bazyuk EV, et al. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologija*. 2019;59(11):66-75. (In Russ.) Чаулин А. М., Карслян Л. С., Григорьева Е. В. и др. Клинико-диагностическая ценность кардио-маркеров в биологических жидкостях человека. *Кардиология*. 2019;59(11):66-75. doi:10.18087/cardio.2019.11.n414.
19. Ziebig R, Lun A, Hocher B, et al. Renal elimination of troponin T and troponin I. *Clin Chem*. 2003;49(7):1191-3. doi:10.1373/49.7.1191.
20. Wu AH, Lu QA, Todd J, et al. Short- and long-term biological variation in cardiac troponin I measured with a high-sensitivity assay: implications for clinical practice. *Clin Chem*. 2009;55(1):52-8. doi:10.1373/clinchem.2008.107391.
21. Vasile VC, Saenger AK, Kroning JM, et al. Biological and analytical variability of a novel high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem*. 2010;56(7):1086-90. doi:10.1373/clinchem.2009.140616.
22. Frankenstein L, Wu AH, Hallermayer K, et al. Biological variation and reference change value of high-sensitivity troponin T in healthy individuals during short and intermediate follow-up periods. *Clin Chem*. 2011;57(7):1068-71. doi:10.1373/clinchem.2010.158964.
23. Aakre KM, Røraas T, Petersen PH, et al. Weekly and 90-minute biological variations in cardiac troponin T and cardiac troponin I in hemodialysis patients and healthy controls. *Clin Chem*. 2014;60(6):838-47. doi:10.1373/clinchem.2013.216978.
24. Klinkenberg LJ, van Dijk JW, Tan FE, et al. Circulating cardiac troponin T exhibits a diurnal rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(17):1788-95. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.040.
25. Klinkenberg LJ, Wildi K, van der Linden N, et al. Diurnal Rhythm of Cardiac Troponin: Consequences for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem*. 2016;62(12):1602-11. doi:10.1373/clinchem.2016.257485.
26. van der Linden N, Cornelis T, Klinkenberg LJ, et al. Strong diurnal rhythm of troponin T, but not troponin I, in a patient with renal dysfunction. *Int J Cardiol*. 2016;221:287-8. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.268.
27. Fournier S, Iten L, Marques-Vidal P, et al. Circadian rhythm of blood cardiac troponin T concentration. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(12):1026-32. doi:10.1007/s00392-017-1152-8.
28. van der Linden N, Hilderink JM, Cornelis T, et al. Twenty-Four-Hour Biological Variation Profiles of Cardiac Troponin I in Individuals with or without Chronic Kidney Disease. *Clin Chem*. 2017;63(10):1655-6. doi:10.1373/clinchem.2017.275107.
29. Wildi K, Singeisen H, Twerenbold R, et al. Circadian rhythm of cardiac troponin I and its clinical impact on the diagnostic accuracy for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2018;270:14-20. doi:10.1016/j.ijcard.2018.05.136.
30. Zaninotto M, Padoan A, Mion MM, et al. Short-term biological variation and diurnal rhythm of cardiac troponin I (Access hs-TnI) in healthy subjects. *Clin Chim Acta*. 2020;504:163-7. doi:10.1016/j.cca.2020.02.004.
31. Gutenbrunner C. Circadian variations of the serum creatine kinase level—a masking effect? *Chronobiol Int*. 2000;17(4):583-90. doi:10.1081/cbi-100101065.
32. Roos A, Holzmänn MJ. Diurnal variation in admission troponin concentrations in patients with chest pain in the emergency department. *Clin Biochem*. 2018;54:18-24. doi:10.1016/j.clinbiochem.2018.02.003.
33. Suárez-Barrientos A, López-Romero P, Vivas D, et al. Circadian variations of infarct size in acute myocardial infarction. *Heart*. 2011;97(12):970-6. doi:10.1136/hrt.2010.212621.
34. Fournier S, Muller O, Benedetto U, et al.; on behalf of the AMIS Plus Investigators. Circadian dependence of manual thrombus aspiration benefit in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(4):338-46. doi:10.1007/s00392-017-1189-8.
35. Fournier S, Puricel S, Morawiec B, et al. Relationship between time of day and periprocedural myocardial infarction after elective angioplasty. *Chronobiol Int*. 2014;31(2):206-13. doi:10.3109/07420528.2013.839561.
36. de Lemos JA. Increasingly sensitive assays for cardiac troponins: a review. *JAMA*. 2013;309(21):2262-9. doi:10.1001/jama.2013.5809.
37. Lazzarino AI, Hamer M, Gaze D, et al. The association between cortisol response to mental stress and high sensitivity cardiac troponin T plasma concentration in healthy adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18):1694-701. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.070.
38. Samaha E, Brown J, Brown F, et al. High-sensitive cardiac troponin T increases after stress echocardiography. *Clin Biochem*. 2019;63:18-23. doi:10.1016/j.clinbiochem.2018.11.013.
39. Ben Yedder N, Roux JF, Paredes FA. Troponin elevation in supraventricular tachycardia: primary dependence on heart rate. *Can. J. Cardiol*. 2011;27(1):105-9. doi:10.1016/j.cjca.2010.12.004.
40. Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 2. *Kardiologija: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]*. 2019;7(2):24-35. (In Russ.) Чаулин А. М., Дулляков Д. В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 2. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(2):24-35. doi:10.24411/2309-1908-2019-12003.
41. Nelson D, Cox M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. Vol. 2. Bioenergetics and metabolism. М.: Binom; 2015. 693 p. (In Russ.) Нельсон Д., Кохс М. *Основы биохимии* Ленинджера. Т. 2. Биоэнергетика и метаболизм. М.: Бином; 2015. 693 с. ISBN: 978-5-9963-2317-3.
42. Hessel MHM, Atsma DE, van der Valk EJM, et al. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Eur J Physiol*. 2008;455(4):979-86. doi:10.1007/s00424-007-0354-8.
43. Tsareva YuO, Mayskova EA, Fedotov EA, et al. Circadian rhythms of thyroid hormones in patients with ischemic heart disease, arterial hypertension, and atrial fibrillation. *Kardiologija*. 2019;59(3S):23-9. (In Russ.) Царева Ю. О., Майскова Е. А., Федотов Э. А. и др. Циркадные ритмы тиреоидных гормонов у пациентов с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2019;59(3S):23-9. doi:10.18087/cardio.2506.
44. Tsareva YuO, Sokolov IM, Aristarin MA. Thyroid function and its biorhythmic changes in coronary heart disease and atrial fibrillation. *Modern problems of science and education*. 2015;1-1. (In Russ.) Царева Ю. О., Соколов И. М., Аристарин М. А. Функция щитовидной железы и ее биоритмические изменения при ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;1-1. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=18254>
45. Andrews NP, Gralnick HR, Merryman P, et al. Mechanisms underlying the morning increase in platelet aggregation: a flow cytometry study. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(7):1789-95. doi:10.1016/S0735-1097(96)00398-1.
46. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, et al. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 1987;316(24):1514-8. doi:10.1056/NEJM198706113162405.
47. Streng AS, de Boer D, van Doorn WP, et al. Identification and Characterization of Cardiac Troponin T Fragments in Serum of Patients Suffering from Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem*. 2017;63(2):563-72. doi:10.1373/clinchem.2016.261511.
48. Katrukha IA, Kogan AE, Vylegzhanina AV, et al. Thrombin-Mediated Degradation of Human Cardiac Troponin T. *Clinical Chemistry*. 2017;63(6):1094-100. doi:10.1373/clinchem.2016.266635.
49. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, et al. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2014;35(34):2303-11. doi:10.1093/eurheartj/ehu188.
50. Bryukhanov VM, Zvereva AJ. The kidney role in regulation of circadian rhythms of the organism. *Nephrology*. 2010;14(3):17-31. (In Russ.) Брюханов В. М., Зверева А. Я. Роль почки в регуляции суточных ритмов организма. *Нефрология*. 2010;14(3):17-31.