

УДК 616.1

***СЕРДЕЧНЫЕ ТРОПОНИНЫ: БИОХИМИЧЕСКИЕ И  
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ***

***Александров А.Г.,***

*врач клинической лабораторной диагностики*

*ООО «ИНВИТРО-Самара»,*

*Самара, Российская Федерация*

***Мазаев А.Ю.,***

*врач-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии*

*ФГБОУ ВО «Клиника Самарского Государственного Медицинского  
Университета»,*

*Самара, Российская Федерация*

***Чаулин А.М.,***

*врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической  
лаборатории*

*ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»,  
Самара, Российская Федерация*

*ассистент кафедры гистологии и эмбриологии*

*ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»  
Минздрава России,*

*Самара, Российская Федерация*

***Александрова О.С.,***

*врач клинической лабораторной диагностики*

*ГБУЗ «Самарская Медико-санитарная часть №5»,*

*Самара, Российская Федерация*

**Аннотация.** Данная статья посвящена основным биохимическим и клиническим особенностям кардиальных тропонинов. Нами описаны следующие биохимические особенности: строение и функции сердечных тропонинов, регуляция биосинтеза тропонинов, механизмы высвобождения из миокарда, особенности циркуляции и элиминации тропонинов из кровотока. Обсуждается клиническое значение сердечных тропонинов. Приведены основные патологические состояния, сопровождающиеся повышением тропонинов в крови.

**Ключевые слова:** лабораторная диагностика, кардиомаркеры, тропонины, высокочувствительные тропонины, инфаркт миокарда.

### ***CARDIAC TROPONINS: BIOCHEMICAL AND CLINICAL FEATURES***

***Aleksandrov A.G.,***  
*MD, doctor of clinical laboratory diagnostics*  
*LLC «INVITRO-Samara»,*  
*Samara, Russia*

***Mazaev A.Yu.***  
*MD, doctor-resuscitator,*  
*Clinics of Samara State Medical University,*  
*Samara, Russia*

***Chaulin A.M.,***  
*MD, doctor of clinical laboratory diagnostics,*  
*Samara Regional Clinical Cardiological Dispensary,*  
*Samara, Russia*  
*Assistant of the Department of Histology and Embryology,*  
*Samara State Medical University,*  
*Samara, Russia*

***Aleksandrova O.S.***  
*MD, doctor of clinical laboratory diagnostics,*  
*Samarskaya Mediko-Sanitarnaya Chast' № 5,*  
*Samara, Russia*

**Abstract.** This article is devoted to the main biochemical and clinical features of cardiac troponins. We have described the following biochemical features: the structure and functions of cardiac troponins, regulation of troponin biosynthesis, mechanisms of myocardial release, features of circulation and elimination of troponins from the bloodstream. The clinical significance of cardiac troponins is discussed. The main pathological conditions accompanied by an increase in troponins in the blood are presented.

**Keywords:** laboratory diagnostics, cardiomarkers, troponins, highly sensitive troponins, myocardial infarction.

### **Введение. Строение и функции сердечных тропонинов.**

Сердечные тропонины (Т, I, С) являются белками, входящими в состав тропомиозинового комплекса, который связан с белком тропомиозином. Тропонин Т – регуляторный белок, который прикрепляет тропониновый комплекс к тонким филаментам и участвует в кальций-регулируемом акте сокращения. Тропонин I – ингибирующая субъединица тропомиозинового комплекса, связывает актин в период расслабления сердечной мышцы и тормозит АТФазную активность актомиозина, предотвращая тем самым мышечное сокращение в отсутствие ионов кальция. Тропонин С – кальций-связывающая субъединица тропонинового комплекса [1, 2].

В миокарде (мышечной ткани сердца) на данный момент обнаружена одна изоформа кардиального тропонина I, в скелетных мышцах – две изоформы. Сердечная изоформа тропонина I своим аминокислотным строением отличается от скелетных изоформ тропонина I. Молекулярная масса сердечного тропонина I составляет 23,8 кДа [3].

Кардиальный тропонин Т существует в 4 изоформах. Сердечные изоформы тропонина Т сильно отличаются от скелетных изоформ: существует 43% отличий в аминокислотной последовательности сердечного тропонина Т и

тропонина Т медленной скелетной мускулатуры, а также 56% отличий от тропонина Т быстрой скелетной мускулатуры. Кардиальный тропонин Т имеет молекулярную массу 37 кДа [4, 5].

Сердечный тропонин С, в отличие от тропонина Т и I, абсолютно идентичен по своему строению мышечному тропонину С, и, следовательно, не является кардиоспецифическим белком [6].

Исходя из вышесказанного, сердечные тропонин Т и I – специфичные для миокарда белки. Их можно отдифференцировать от аналогичных белков скелетных мышц иммунохимическими методами (например, иммуноферментным анализом) с помощью моноклональных антител, что лежит в основе лабораторных иммунологических методов диагностики.

Содержание тропонина Т в миокарде человека составляет 4-6 мг/г влажного веса. Содержание тропонина в миокарде человека около 10,8 мг/г влажного веса (для сравнения: содержание другого кардиоспецифичного фермента – креатинкиназы МВ изоформы – 1,4 мг/кг влажного веса). Основная часть тропонинов внутри клетки находится в составе тропонинового комплекса – *связанный пул тропонинов*. Примерно 3-4% сердечного тропонина I и 6-8% сердечного тропонина Т от всего внутриклеточного тропонина Т содержится в цитоплазме кардиомиоцитов и составляет *цитозольный пул (цитозольную фракцию) тропонинов* [7].

### **Регуляция биосинтеза кардиальных тропонинов.**

Ген сердечного тропонина I входит в состав 19-й хромосомы и состоит из 8 экзонов. Экспрессия (активация) гена тропонина I регулируется в зависимости от стадии развития сердечной мышцы. В сердце эмбриона экспрессируется как сердечная изоформа тропонина I, так и скелетная изоформа тропонина I. После рождения экспрессия скелетной изоформы тропонина I блокируется, а синтез сердечной изоформы, напротив, активизируется. Это приводит к тому, что спустя

несколько месяцев после рождения в миокарде человека экспрессируется только сердечная изоформа тропонина I. Регуляция экспрессии тропонина I происходит на уровне транскрипции [8].

Изоформы тропонина T образуются вследствие наличия нескольких генов тропонина T. Данные гены имеют в своем составе несколько экзонов, которые могут подвергаться альтернативному сплайсингу, что обеспечивает существование большого количества изоформ тропонина T. На данный момент доказано существование четырех изоформ тропонина T. Схема альтернативного сплайсинга отличается в зависимости от стадии развития и при патологических состояниях. Так, три из четырех изоформ тропонина T экспрессируются в эмбриональном миокарде, а одна характерна для миокарда взрослого человека. Примечательно, что при сердечной недостаточности наблюдается реэкспрессия эмбриональных изоформ тропонина T [9].

### **Механизмы высвобождения кардиальных тропонинов.**

Сердечные тропонины высвобождаются при повреждении миокарда по нескольким механизмам. При обратимом повреждении нарушается целостность мембраны кардиомиоцитов, а также происходит частичный распад цитозольного пула тропонинов на более мелкие фрагменты и выход их в кровоток. При необратимом повреждении нарастает внутриклеточный ацидоз и происходит активация протеолитических ферментов, которые разрушают сократительный аппарат кардиомиоцитов [10, 11].

Стоит отметить, что вопрос о способности цитозольной фракции тропонинов выходить через неповрежденную клеточную мембрану до сих пор является дискуссионным [11].

Введение в клиническую практику высокочувствительных тест-систем позволило обнаружить кардиальные тропонины практически у всех здоровых людей в низких концентрациях (ниже 99-перцентиля).

Возможные механизмы высвобождения тропонинов из кардиомиоцитов здоровых людей:

- Апоптоз кардиомиоцитов;
- Нормальный метаболизм кардиомиоцитов;
- Высвобождение продуктов протеолитической деградации тропонинов из кардиомиоцитов;
- Повышенная проницаемость клеточных мембран;
- Образование и высвобождение мембранных везикул;
- Маломасштабный некроз кардиомиоцитов.

Вышеперечисленные механизмы до конца не изучены и их вклад в определенных условиях пока не установлен.

### **Особенности циркуляции сердечных тропонинов в крови. Деградация и элиминация тропонинов.**

В периферической крови циркулирует смесь различных форм кардиальных тропонинов: свободные тропонины, бинарные (тропонин I – тропонин C и тропонин T – тропонин I) и тройные комплексы (тропонин I – тропонин C – тропонин T), продукты модификации тропонинов (окисленные и фосфорилированные формы) и продукты деградации (небольшие фрагменты тропонинов) [12].

Первыми в кровоток высвобождаются свободные тропонины и их фрагменты, а затем более крупные комплексы (молекулы). Предполагают, что в плазме крови происходит диссоциация и распад более крупных комплексов на мелкие. Циркулирующие свободные тропонины подвергаются процессу протеолитической деградации с отщеплением C- и N-терминальных фрагментов. У разных пациентов соотношение концентраций различных форм сердечных тропонинов индивидуальное и, предположительно, определяется тяжестью и длительностью ишемии [13].

Протеолитическое расщепление сердечных тропонинов происходит в кардиомиоците и затем продолжается в плазме крови. Протеолиз приводит к постепенному отщеплению концевых фрагментов молекул тропонина I и T; кроме того, они подвергаются фосфорилированию/дефосфорилированию и окислению. Период полужизни кардиальных тропонинов и их комплексов, фрагментов в кровотоке составляет примерно 2 часа. Механизмы элиминации к настоящему времени до конца не установлены. Предполагается, что за удаление тропонинов из кровотока ответственны почки. Однако, ввиду того, что белковые молекулы тропонинов имеют большие размеры, некоторые исследователи отрицают данный механизм элиминации. Полное отсутствие участия почек в процессе выведения сердечных тропонинов не доказано и не опровергнуто [14].

### **Клиническое значение тропонинов: тропонины как биомаркеры инфаркта миокарда.**

Важность и актуальность дальнейшего изучения кардиальных тропонинов в лабораторной диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, инфаркта миокарда трудно переоценить. В последнее время появились сообщения о возможности использования других биомаркеров (катестатина, пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 и др.) в лабораторной диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, однако, они еще пока малоизучены [15, 16, 17].

Кардиальные тропонины T и I (сTnT, сTnI) выполняют функцию регуляторов сократительной способности сердца и среди всех известных на сегодняшний день биомаркеров острого инфаркта миокарда они считаются наиболее специфичными – «золотой стандарт» диагностики инфаркта миокарда [1, 18].

Высококчувствительные методы определения тропонинов позволяют раньше диагностировать инфаркт миокарда, что ведет к улучшению лечения и прогноза пациентов [1, 19].

Тем не менее, с момента создания самых первых тропониновых иммунотестов в 90-х гг. стали появляться многочисленные сообщения об обнаружении повышенных уровней сердечных тропонинов при ряде других патологических состояниях, не связанных с ишемическими заболеваниями (инфарктом миокарда) [20]. К настоящему моменту накоплено немало сведений, согласно которым кардиальные тропонина не являются золотым стандартом диагностики инфаркта [21]. Так, концентрация сердечных тропонинов в крови довольно часто повышается при физической нагрузке, тромбоэмболии легочной артерии, сепсисе, почечной недостаточности [20], неврологических заболеваниях (инсульты, субарахноидальные кровоизлияния, поражения скелетных мышц (рабдомиолиз, миопатии) и др. [19, 20]. Это необходимо принять во внимание при проведении дифференциальной диагностики острого инфаркта миокарда от данных состояний. Механизмы повышения кардиальных тропонинов при вышеприведенных нозологиях требуют дальнейшего изучения и уточнения.

#### **Библиографический список:**

1. Thygesen K., Alpert J., Jaffe A. et al. ESC Scientific Document Group; Fourth universal definition of myocardial infarction // European Heart Journal. 2019. Vol. 40, № 3. P. 237-269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>
2. Agewall S., Giannitsis E., Jernberg T., Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease // European Heart Journal. 2011. Vol. 32, № 4. P. 404-411. doi: 10.1093/eurheartj/ehq456



3. Katrukha A. Antibody selection strategies in cardiac troponin assay // In: «Cardiac markers». – 2<sup>nd</sup> ed. – Totowa (NJ): Humana Press Inc., 2003. – P. 173-185.
4. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 1 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 2. С. 13–23. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12002.
5. Чаулин А. М., Александров А. Г., Карслян Л. С., Нурбалтаева Д. А., Мазаев А. Ю., Григорьева Е. В. Катестатин - новый регулятор сердечно-сосудистой системы (обзор литературы) // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №6. С. 129-136. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/43/17>
6. Schreier T., Kedes L., Gahlmann R. Cloning, structural analysis, and expression of the human slow twitch skeletal muscle/cardiac troponin C gene // The Journal of Biological Chemistry. 1990. Vol. 265, № 34. P. 21247-21253.
7. Dhoot G.K., Perry S.V. Distribution of polymorphic forms of troponin components and tropomyosin in skeletal muscle // Nature. 1979. Vol. 278, № 5706. P. 714-718. DOI: 10.1038/278714a0
8. Sasse S., Brand N.J., Kyprianou P., Dhoot G.K., Wade R., Arai M., et al. Troponin I gene expression during human cardiac development and end-stage heart failure // Circulation Research. 1993. Vol. 72, № 5. P. 932-938. DOI: 10.1161/01.res.72.5.932
9. Anderson P.A., Greig A., Mark T.M., Malouf N.N., Oakeley A.E., Ungerleider R.M., et al. Molecular basis of human cardiac troponin T isoforms expressed in the developing, adult, and failing heart // Circulation Research. 1995. Vol. 76, № 4. P. 681-686. DOI: 10.1161/01.res.76.4.681

10. Carlson R.J., Navone A., McConnell J.P., Burritt M., Castle M.C., et al. Effect of myocardial ischemia on cardiac troponin I and T // *The American Journal of Cardiology*. 2002. Vol. 89, № 2. P. 224-226. DOI: 10.1016/s0002-9149(01)02206-8
11. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 1 // *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019. Т. 7, № 2. С. 45–57. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12005.
12. Apple F.S. Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB // *Clin. Chim. Acta*. 1999. Vol. 284, № 2. P. 151-159. DOI: 10.1016/s0009-8981(99)00077-7
13. Katrukha A.G., Bereznikova A.V., Filatov V.L., Esakova T.V., Kolosova O.V., Pettersson K., et al. Degradation of cardiac troponin I: implication for reliable immunodetection // *Clin. Chem*. 1998. Vol. 44, № 12. P. 2433-2440.
14. Ziebig R., Lun A., Hocher B., Priem F., Altermann C., Asmus G., et al. Renal elimination of troponin T and troponin I // *Clin. Chem*. 2003. Vol. 49, № 7. P. 1191-1193.
15. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Александров А.Г., Мазаев А.Ю., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А. Роль пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 в развитии атеросклероза // *Бюллетень науки и практики*. 2019. Т. 5. №5. С. 112-120. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/42/15>
16. Чаулин А.М., Александров А.Г., Карслян Л.С., Мазаев А.Ю. Катестатин в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний // *Международный научно-исследовательский журнал*. 2019. № 6-1 (84). С. 93-96. DOI: 10.23670/IRJ.2019.84.6.020

17. Чаулин А.М., Мазаев А.Ю., Александров А.Г. Роль пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (pcsk-9) в метаболизме холестерина и новые возможности липидкорректирующей терапии // Международный научно-исследовательский журнал. 2019. № 4-1 (82). С. 124-126. DOI: 10.23670/IRJ.2019.82.4.025
18. Чаулин А.М., Мазаев А.Ю., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Александров А.Г. Клинико-диагностическое значение определения кардиальных тропонинов в крови при сепсисе и септическом шоке (обзор литературы) // Евразийское Научное Объединение. 2019. № 2-2 (48). С. 113-116. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37134945>
19. Ненахова Е.А. Высокочувствительный тропонин I в ранней диагностике ОКС // Сборник материалов III Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – Самара: ООО «Офорт», 2018. – 163 с. eLIBRARYID: 36405167
20. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 1 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 2. С. 13–23. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12002.
21. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 2 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 2. С. 24–35. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12003.

*Оригинальность 80%*