СЕРДЕЧНЫЕ ТРОПОНИНЫ КАК БИОМАРКЕРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

CARDIAC TROPONINS AS BIOMARKERS OF CARDIOVASCULAR DISEASE RISK

УДК: 616.1

Чаулин Алексей Михайлович, очный аспирант кафедры гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет, врач клинической лабораторной диагностики, Самарский областной клинический кардиологический диспансер, г. Самара.

Chaulin A.M. alekseymichailovich22976@gmail.com

Аннотация. Сердечные тропонины играют ключевую роль в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, включая острый инфаркт миокарда. С улучшением лабораторных методов определения сердечных тропонинов расшились диагностические возможности для их использования. В статье рассмотрены возможности использования и значение сердечных тропонинов, определяемых современными высокочувствительными иммунологическими анализами, для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний в здоровой популяции.

Annotation. Cardiac troponins play a key role in the diagnosis of cardiovascular diseases, including acute myocardial infarction. With the improvement of laboratory methods for determining cardiac troponins, the diagnostic possibilities for their use have expanded. The article considers the possibilities of using and the significance of cardiac troponins, determined by

modern highly sensitive immunological analyzes, for assessing the risk of cardiovascular diseases in a healthy population.

Ключевые слова. сердечные тропонины, тропонин Т, тропонин I, риск сердечно-сосудистых заболеваний, диагностика.

Keywords. cardiac troponins, troponin T, troponin I, risk of cardiovascular diseases, diagnosis.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти, заболеваемости и госпитализаций во всем мире [1-3]. Стратификация риска для пациента является важной целью, поскольку она определяет стратегии лечения и последующего наблюдения, конечной целью которых является влияние на естественное течение болезни. Лабораторные биомаркеры с интересом рассматриваются как инструменты прогностической стратификации [4–6]. За последние годы в этом отношении было оценено более 100 новых биомаркеров, опубликовано более 4000 клинических исследований [6-9].

Оценка прогностической точности нового сердечно-сосудистого биомаркера очень сложна [9, 10]. Согласно принципам доказательной лабораторной медицины, биомаркер должен не только быть независимым предиктором результата в моделях множественной регрессии, но и влиять на ведение пациента [5, 11], что является предпосылкой экономической эффективности. В результате очень немногие новые лабораторные биомаркеры рекомендуются для прогнозирования риска [12, 13].

Сердечная недостаточность (СН) - терминальная форма многих сердечных заболеваний [14]. Натрийуретические пептиды (NP) и сердечные тропонины (cTns) независимо вносят вклад в оценку сердечно-сосудистого риска, поскольку эти биомаркеры участвуют в различных патофизиологических механизмах, связанных с сердечной дисфункцией и прогрессированием сердечной недостаточности [14, 15]. Большое количество

клинических исследований продемонстрировало, что NP и cTn плазмы являются независимыми предикторами прогноза при СН [14-20]. Основываясь на этих выводах, Руководящие принципы Американской федерации кардиологов / Американской кардиологической ассоциации / Ассоциации общества сердечной недостаточности (2017) подтвердили, что NP и cTn являются биомаркерами первой линии для стратификации риска как при острой, так и при хронической сердечной недостаточности [21].

cTns как биомаркеры сердечно-сосудистого риска в общей популяции

Только после 2006 года введение в клиническую лабораторную практику иммуноанализов с повышенной аналитической чувствительностью (высокочувствительные (hs)-методы)) позволило выявить повышенные уровни cTnI и cTnT у пациентов с сердечными заболеваниями, отличными от инфаркта миокарда (ИМ), у пациентов с внесердечные заболевания (почечные, легочные и воспалительные заболевания) и даже у некоторых практически здоровых людей [22-26]. Кроме того, несколько исследований [27, 28], включая также два метаанализа и два обзора [29-32], продемонстрировали, что сердечно-сосудистый риск имеет тенденцию к увеличению также у некоторых практически здоровых людей обоего пола при для значениях cTn выше 99-го процентиля, который является пороговым значением, рекомендованным всеми международными рекомендациями по диагностике ИМ [33, 34].

В частности, в 2017 году Willeit et al. [30] выполнили метаанализ, включающий 28 исследований с 154 052 участниками. Значения cTnI, измеренные методами Architect (14 исследований) и Erenna (три исследования), были обнаружены у 82,6% людей, а значения cTnT - только у 69,7% (метод ECLIA, 11 исследований).

Совсем недавно Welsh et al. [35] оценили распределение и связь между cTnT (измеренным методом ECLIA), cTnI (измеренным методом Architect) и другими сердечно-сосудистыми факторами риска в большой общей

популяции (19 501 человек, возрастной диапазон: 18–98 лет). Обнаруживаемые концентрации cTnT и cTnI были выявлены у 10 395 участников (53,3%) и 14 579 (74,8%), соответственно. Женщины и молодые люди с большей вероятностью имели неопределяемую концентрацию cTns [35]. Более 50% женщин в возрастных группах ≤50–59 лет имели неопределяемый cTnT, а > 50% женщин в возрастных группах ≤30–39 лет имели неопределяемый cTnI [35]. Было выявлено 296 участников мужского пола (3,6%) и 897 участников женского пола (7,9%) с результатом cTnT выше рекомендованного 99-го процентиля (15,5 и 9,0 нг / л соответственно). Для cTnI 83 участника мужского пола (1,0%) и 115 участников женского пола (1,0%) были выше рекомендованного 99-го процентиля (34,2 и 15,6 нг / л соответственно) [35]. В среднем более высокие уровни тропонина чаще обнаруживались у пожилых людей с более высоким индексом массы тела (ИМТ), систолическим артериальным давлением и значениями креатинина, с сердечно-сосудистыми заболеваниями или диабетом в анамнезе и принимающими лекарства от холестерина [35].

В исследовании North-Trøndelag Health (HUNT) [36] авторы измерили TnI с помощью метода Architect hs в когорте общей популяции, включающей 9005 участников. Прогностическая точность hs-TnI, оцененная с помощью C-статистики, была значительно выше, чем у стандартной модели, также включающей C-реактивный белок (0,753 против 0,644) [36]. Важно отметить, что тертиль с наивысшим риском показал пороговое значение 10 нг / л для женщин и 12 нг / л для мужчин, что является значением cTnI ниже 99-го процентиля. Marjot et al. [37] недавно сообщили, что высокочувствительные методы cTnI и cTnT способны обнаруживать повреждение сердца из-за некроза всего 40 мг миокарда, что эквивалентно 0,015% сердца, что достаточно для повышения концентрации в сыворотке выше 99-го перцентиля. Согласно этим данным, иммуноанализ cTn с пределом обнаружения менее 3 нг / л должен быть в состоянии измерить количество cTn, высвобождаемое от 6 до 8 мг ткани миокарда [37-39]. Рассматривая эти

данные в целом, некоторые авторы предположили, что уровни циркулирующего cTnI, измеренные с помощью высокочувствительных иммуноанализов, у здоровых взрослых людей можно рассматривать как надежную оценку риска развития ССЗ у в здоровой популяции [40-50].

Заключение. Недавнее внедрение высокочувствительных методов позволило точно определять уровни cTn у здоровых взрослых. Несколько исследований продемонстрировали, что сердечно-сосудистый риск прогрессивно увеличивается в общей популяции для значений cTn значительно выше 99-го перцентиля, признанного порогового значения для выявления повреждения миокарда и / или диагностики инфаркта миокарда. Высокочувствительные методы cTn позволяют быстро выявлять пациентов с высоким риском развития сердечной недостаточности, что может привести к ранней диагностике и улучшению прогноза данных пациентов.

Список литературы

1. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014. J. Am. Coll. Cardiol. 63(25 Pt B), 2935–2959
2. Chaulin A. Cardiac Troponins: Contemporary Biological Data and New Methods of Determination. *Vasc Health Risk Manag*. 2021;17:299-316. Published 2021 Jun 3. doi:10.2147/VHRM.S300002
3. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S *et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. 2016. *Eur. Heart J.* 37(29), 2315–2381
4. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. Основные аспекты биохимии, физиологии сердечных тропонинов // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. № 5. С. 105-112. https://doi.org/10.33619/2414-2948/54/13
5. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в

биологических жидкостях человека // Кардиология. 2019;59(11):66–75. DOI:10.18087/cardio.2019.11.n414.

6. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK *et al.* Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. 2009. *Circulation* 119(17), 2408–2416
7. Chaulin A.M., Duplyakova P.D., Duplyakov D.V. Circadian rhythms of cardiac troponins: mechanisms and clinical significance. Russian Journal of Cardiology. 2020;25:4061. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4061
8. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. MicroRNAs in Atrial Fibrillation: Pathophysiological Aspects and Potential Biomarkers // International Journal of Biomedicine. 2020;10(3):198-205. DOI: 10.21103/Article10(3)_RA3. http://ijbm.org/v10i3_4.htm
9. Wang TJ. Assessing the role of circulating, genetic and imaging biomarkers in cardiovascular risk prediction. 2011. *Circulation* 123(5), 551–565
10. Khambhati J, Allard-Ratick M, Hhindsa D et al. The art of cardiovascular risk assessment. 2018. Clin. Cardiol. 41(5), 677–684
11. Price CP, Christenson RH. The clinical question: a system for formulating answerable questions in laboratory medicine. In: *Evidence-Based Laboratory Medicine – Principles, Practice, and Outcome (Second Edition).* 2007. AACC Press, Washington DC, USA, 25–52
12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. 2016. Eur. J. Heart Fail. 18(8), 891–975
13. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Часть 1 (обзор литературы) // Клиническая практика. - 2020. - Т. 11. - №3. doi: 10.17816/clinpract34284

14. Braunwald E. Heart failure. 2013. *J. Am. Coll. Cardiol. Heart Fail.* 1(1), 1–20
15. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2020;25:4140. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4140
16. Sundstrom J, Ingelsson E, Berglund L *et al.* Cardiac troponin-I and risk of heart failure: a community-based cohort study. 2009. *Eur. Heart J.* 30(7), 773–781
17. Neeland IJ, Drazner MH, Berry JD et al. Biomarkers of chronic cardiac injury and hemodynamic stress identify a malignant phenotype of left ventricular hypertrophy in the general population. 2013. J. Am. Coll. Cardiol. 61(2), 187–195
18. Chaulin AM, Abashina OE, Duplyakov DV. Pathophysiological mechanisms of cardiotoxicity in chemotherapeutic agents. Russian Open Medical Journal 2020; 9: e0305. DOI: 10.15275/rusomj.2020.0305
19. 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.
20. Чаулин А.М., Дуплякова П.Д., Дупляков Д.В. Циркадные ритмы сердечных тропонинов: механизмы и клиническое значение. Российский кардиологический журнал. 2020;25:4061. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4061
21. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B *et al.* 2017 ACCF/AHA/HFSA focused update for the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. 2017. *Circulation* 136(6), e137–e161
22. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Александров А.Г., Дупляков Д.В. Повышение концентрации кардиоспецифичных тропонинов при

отсутствии инфаркта миокарда. Часть 1. // Врач. 2020. 31 (3): 22-27. DOI: https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-04

23. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Александров А.Г., Дупляков Д.В. Повышение концентрации кардиоспецифичных тропонинов при отсутствии инфаркта миокарда. Часть 2. // Врач. 2020. 31 (4): 38-45. DOI: https://doi.org/10.29296/25877305-2020-04-07
24. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Особенности метаболизма сердечных тропонинов (обзор литературы). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (4): 103-115. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115.
25. Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes. 2013. Nat. Rev. Cardiol. 10(11), 623–634
26. Чаулин А.М., Милютин И.Н., Дупляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: распространенность, факторы риска и диагностика // Врач. 2020; 31 (9): 28-34. DOI: 10.29296/25877305-2020-09-05.
27. Eggers KM, Venge P, Lindahl B, Lind L. Cardiac troponin I levels measured with a high-sensitive assay increase over time and are strong predictors of mortality in an elderly population. 2013. J. Am. Coll. Cardiol. 61(18), 1906–1913
28. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. 2010. JAMA 304(22), 2503–2512
29. Sze J, Mooney J, Barzi F, Hillis GS, Chow CK. Cardiac troponin and its relationship to cardiovascular outcomes in community populations – a systematic review and meta-analysis. 2016. Heart Lung Circ. 25(3), 217–228
30. Willeit P, Welsh P, Evans JDW et al. High-sensitivity cardiac troponin concentration and risk of first-ever cardiovascular outcomes in 154,052 participants. 2017. J. Am. Coll. Cardiol. 70(5), 558–568.

31. 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.
32. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Нурбалтаева Д.А., Григорьева Е.В., Дупляков Д.В. Метаболизм кардиальных тропонинов в нормальных и патологических условиях // Сибирское медицинское обозрение. 2019;(6):5-14. DOI: 10.20333/2500136-2019-6-5-14
33. Roffi M, Patrono C, Collet JP *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2016. *Eur. Heart J.* 37(3), 267–315
34. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. 2018. J. Am. Coll. Cardiol. 72(18), 2231–2264
35. Welsh P, Preiss D, Shah ASV et al. Comparison between high-sensitivity cardiac troponin T and cardiac troponin I in a large general population cohort. 2018. Clin. Chem. 64(11), 1607–1616
36. Sigurdardottir FD, Lynbakken MN, Holmen OL et al. Relative prognostic value of cardiac troponin I and C-reactive protein in the general population (from the North-Trøndelag Health [HUNT] Study. Am. J. Cardiol. 2018. 121(8), 949–955
37. Marjot J, Kaier TE, Martin ED et al. Quantifying the release of biomarkers of myocardial necrosis from cardiac myocytes and intact myocardium. Clin. Chem. 2017. 63(5), 990–996
38. Чаулин А.М., Свечков Н.А., Волкова С.Л., Григорьева Ю.В. Диагностическая ценность сердечных тропонинов у пожилых пациентов, не страдающих инфарктом миокарда // Современные

проблемы науки и образования. – 2020. – № 6.; URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=30302

39. Чаулин А.М., Дуплякова П.Д., Бикбаева Г.Р., Тухбатова А.А., Григорьева Е.В., Дупляков Д.В. Концентрация высокочувствительного тропонина I в ротовой жидкости у пациентов с острым инфарктом миокарда: пилотное исследование. Российский кардиологический журнал. 2020;25(12):3814. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3814
40. 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. 2017. *Clin. Chem.* 63(10), 1655–1656
41. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Милютин И.Н., Дупляков Д.В. Некоронарогенные причины повышения сердечных тропонинов в практике врача (литературный обзор) // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 49–61. https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.49-61
42. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Павлова Т.В., Дупляков Д.В. Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно-сосудистых заболеваниях. Российский кардиологический журнал. 2020;25(12):3923. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3923
43. Дупляков Д.В., Чаулин А.М. Мутации сердечных тропонинов, ассоциированные с кардиомиопатиями // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 3. С. 8–17. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13001.
44. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Дупляков Д.В. Некоронарогенные причины повышения тропонинов в клинической практике. Клиническая практика. 2019;10(4):81–93. doi: 10.17816/clinpract16309
45. Chaulin AM, Duplyakov DV. Cardiac troponins: Analytical Characteristics and Diagnostic Capabilities of Modern (High-sensitive) Determination Methods. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2021 Jun, Vol-15(6): BE01-BE06. DOI: 10.7860/JCDR/2021/47764.15025

46. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Высокочувствительные сердечные тропонины: циркадные ритмы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(1):82-88. doi:10.15829/1728-8800-2021-2639
47. Чаулин А.М., Абашина О.Е., Дупляков Д.В. Высокочувствительные сердечные тропонины (hs-Tn): методы определения и основные аналитические характеристики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(2):2590. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2590
48. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Сердечно-сосудистые заболевания и хроническая обструктивная болезнь легких: этиопатогенетическая взаимосвязь и клиническое значение (обзор литературы). *Сибирский медицинский журнал*. 2020;35(2):26–34. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-26-34
49. Чаулин А. М., Григорьева Ю. В., Суворова Г. Н. Влияние физических нагрузок на уровни сердечных тропонинов (обзор литературы) // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №7. С. 107-117. https://doi.org/10.33619/2414-2948/56/12
50. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. Основные аспекты биохимии, физиологии сердечных тропонинов. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2020;6(96):129-133.

References

1. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014. J. Am. Coll. Cardiol. 63(25 Pt B), 2935–2959
2. Chaulin A. Cardiac Troponins: Contemporary Biological Data and New Methods of Determination. *Vasc Health Risk Manag*. 2021;17:299-316. Published 2021 Jun 3. doi:10.2147/VHRM.S300002

3. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S *et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. 2016. *Eur. Heart J.* 37(29), 2315–2381
4. Chaulin A.M., Grigorieva Yu. V. Main aspects of biochemistry, physiology of cardiac troponins. Bulletin of science and practice. 2020. Vol. 6. No. 5. pp. 105-112. https://doi.org/10.33619/2414-2948/54/13
5. Chaulin A.M., Karslyan L.S., Bazyuk E.V., Nurbaltaeva D.A., Duplyakov D.V. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologiia*. 2019;59(11):66-75. https://doi.org/10.18087/cardio.2019.11.n414
6. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK *et al.* Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. 2009. *Circulation* 119(17), 2408–2416
7. Chaulin A.M., Duplyakova P.D., Duplyakov D.V. Circadian rhythms of cardiac troponins: mechanisms and clinical significance. Russian Journal of Cardiology. 2020;25:4061. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4061
8. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. MicroRNAs in Atrial Fibrillation: Pathophysiological Aspects and Potential Biomarkers // International Journal of Biomedicine. 2020;10(3):198-205. DOI: 10.21103/Article10(3)_RA3. http://ijbm.org/v10i3_4.htm
9. Wang TJ. Assessing the role of circulating, genetic and imaging biomarkers in cardiovascular risk prediction. 2011. *Circulation* 123(5), 551–565
10. Khambhati J, Allard-Ratick M, Hhindsa D et al. The art of cardiovascular risk assessment. 2018. Clin. Cardiol. 41(5), 677–684
11. Price CP, Christenson RH. The clinical question: a system for formulating answerable questions in laboratory medicine. In: *Evidence-Based Laboratory Medicine – Principles, Practice, and Outcome (Second Edition).* 2007. AACC Press, Washington DC, USA, 25–52
12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for

the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. 2016. Eur. J. Heart Fail. 18(8), 891–975

13. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Biomarkers of acute myocardial infarction: diagnostic and prognostic value. Part 1. Journal of Clinical Practice. 2020. 11. №3. P. 75-84. doi: 10.17816/clinpract34284
14. Braunwald E. Heart failure. 2013. J. Am. Coll. Cardiol. Heart Fail. 1(1), 1–20
15. Chaulin A.M., Duplyakov D. V. Increase in natriuretic peptides not associated with heart failure // Russian Journal of Cardiology. 2020;4140. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4140
16. Sundstrom J, Ingelsson E, Berglund L *et al.* Cardiac troponin-I and risk of heart failure: a community-based cohort study. 2009. *Eur. Heart J.* 30(7), 773–781
17. Neeland IJ, Drazner MH, Berry JD et al. Biomarkers of chronic cardiac injury and hemodynamic stress identify a malignant phenotype of left ventricular hypertrophy in the general population. 2013. J. Am. Coll. Cardiol. 61(2), 187–195
18. Chaulin AM, Abashina OE, Duplyakov DV. Pathophysiological mechanisms of cardiotoxicity in chemotherapeutic agents. Russian Open Medical Journal 2020; 9: e0305. DOI: 10.15275/rusomj.2020.0305
19. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 1. Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (2): 13–23. doi: 10.24411/2309-1908- 2019-12002.
20. Chaulin A.M., Duplyakova P.D., Duplyakov D.V. Circadian rhythms of cardiac troponins: mechanisms and clinical significance. // Russian Journal of Cardiology. 2020;25:4061. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4061]
21. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B *et al.* 2017 ACCF/AHA/HFSA focused update for the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American

Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. 2017. *Circulation* 136(6), e137–e161

22. Chaulin A.M., Karslyan L.S., Aleksandrov A.G., Duplyakov D.V. Elevated cardiac specific troponin concentration in the absence of myocardial infarction. Part 1. Vrach (The Doctor). 2020;31(3): 22-27.] DOI: https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-04
23. Chaulin A.M., Karslian L. S., Alexandrov A. G., Duplyakov D. V. Elevated cardiac specific troponin concentration in the absence of myocardial infarction. Part 2. // Doctor. 2020;31(4):38-45.
24. Chaulin A.M., Karslyan L.S., Grigorieva E.V., Nurbaltaeva D.A., Duplyakov D.V. Metabolism of cardiac troponins (literature review). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019;8(4):103-115. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115
25. Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes. 2013. Nat. Rev. Cardiol. 10(11), 623–634
26. Chaulin A.M., Milyutin I. N., Duplyakov D. V. Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases: prevalence, risk factors and diagnosis. 2020; 31 (9): 28-34. DOI: 10.29296/25877305-2020-09-05.
27. Eggers KM, Venge P, Lindahl B, Lind L. Cardiac troponin I levels measured with a high-sensitive assay increase over time and are strong predictors of mortality in an elderly population. 2013. J. Am. Coll. Cardiol. 61(18), 1906–1913
28. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. 2010. JAMA 304(22), 2503–2512
29. Sze J, Mooney J, Barzi F, Hillis GS, Chow CK. Cardiac troponin and its relationship to cardiovascular outcomes in community populations – a systematic review and meta-analysis. 2016. Heart Lung Circ. 25(3), 217–228

30. Willeit P, Welsh P, Evans JDW et al. High-sensitivity cardiac troponin concentration and risk of first-ever cardiovascular outcomes in 154,052 participants. 2017. J. Am. Coll. Cardiol. 70(5), 558–568.
31. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 2. Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (2): 24–35. doi: 10.24411/2309-1908- 2019-12003.
32. 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
33. Roffi M, Patrono C, Collet JP *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2016. *Eur. Heart J.* 37(3), 267–315
34. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. 2018. J. Am. Coll. Cardiol. 72(18), 2231–2264
35. Welsh P, Preiss D, Shah ASV et al. Comparison between high-sensitivity cardiac troponin T and cardiac troponin I in a large general population cohort. 2018. Clin. Chem. 64(11), 1607–1616
36. Sigurdardottir FD, Lynbakken MN, Holmen OL et al. Relative prognostic value of cardiac troponin I and C-reactive protein in the general population (from the North-Trøndelag Health [HUNT] Study. Am. J. Cardiol. 2018. 121(8), 949–955
37. Marjot J, Kaier TE, Martin ED et al. Quantifying the release of biomarkers of myocardial necrosis from cardiac myocytes and intact myocardium. Clin. Chem. 2017. 63(5), 990–996

38. Chaulin A.M., Svechkov N. A., Volkova S. L., Grigorieva Yu. V. Diagnostic value of cardiac troponins in elderly patients without myocardial infarction // Modern problems of science and education. – 2020. – № 6.; URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=30302
39. Chaulin A.M., Duplyakova P.D., Bikbaeva G.R., Tukhbatova A.A., Grigorieva E.V., Duplyakov D.V. Concentration of high-sensitivity cardiac troponin I in the oral fluid in patients with acute myocardial infarction: a pilot study. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3814. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3814
40. 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. 2017. *Clin. Chem.* 63(10), 1655–1656
41. Chaulin A.M., Grigorieva Yu.V., Pavlova T.V., Duplyakov D.V. Diagnostic significance of complete blood count in cardiovascular patients; Samara State Medical University. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3923. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3923
42. Chaulin AM, Grigoryeva YuV, Milyutin IN, Duplyakov DV. Non-coronarogenic causes of increased cardiac troponins in the practice of physicians (Literature review). Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya. 2020;(1-2):49-61. https://doi.org/10.17816/ 2072-2354.2020.20.1.49-61
43. Duplyakov D.V., Chaulin A.M. Mutations of heart troponines, associated with cardiomyopathies. Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (3): 8–17. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13001
44. Chaulin AM, Karslyan LS, Duplyakov DV. Non-Coronarogenic Causes of Increased Cardiac Troponins in Clinical Practice. Journal of Clinical Practice. 2019;10(4):81–93. doi: 10.17816/clinpract16309
45. Chaulin AM, Duplyakov DV. Cardiac troponins: Analytical Characteristics and Diagnostic Capabilities of Modern (High-sensitive) Determination

Methods. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2021 Jun, Vol-15(6): BE01-BE06. DOI: 10.7860/JCDR/2021/47764.15025

46. Chaulin A. M., Duplyakov D. V. High-sensitivity cardiac troponins: circadian rhythms. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(1):82-88. doi:10.15829/1728-8800-2021-2639
47. Chaulin A.M., Abashina O.E., Duplyakov D.V. High-sensitivity cardiac troponins: detection and central analytical characteristics. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(2):2590.
48. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Cardiovascular diseases and chronic obstructive pulmonary disease: etiopathogenetic relationship and clinical significance (literature review). *The Siberian Medical Journal*. 2020;35(2):26–34. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-26-34
49. Chaulin A., Grigoryeva Ju., & Suvorova G. Influence of Physical Activity on the Level of Cardiac Troponins (Literature Review). Bulletin of Science and Practice. 2020; 6(7): 107-117. https://doi.org/10.33619/2414-2948/56/12
50. Chaulin A.M., Grigoreva Yu.V. Main aspects of biochemistry, physiology of cardiac troponins. International Research Journal. 2020;6(96):129-133. DOI: https://doi.org/10.23670/IRJ.2020.96.6.064