

УДК: 616.1

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРУКТУРЕ И ФУНКЦИЯХ
СЕРДЕЧНЫХ ТРОПОНИНОВ****Чаулин Алексей Михайлович**очный аспирант кафедры гистологии и эмбриологии, Самарский государственный
медицинский университет, врач клинической лабораторной диагностики

Самарский областной клинический кардиологический диспансер

E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com**Аннотация**

Одними из наиболее признанных и часто используемых биомаркеров для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, включая острый инфаркт миокарда являются сердечные тропонины. Для улучшения ранней диагностики инфаркта миокарда важным направлением является изучение и уточнение структуры и функций сердечных тропонинов. В данной статье рассматриваются современные данные о структуре и функционировании сердечных тропонинов.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, сердечные тропонины, тропонин T, тропонин I, тропонин C, инфаркт миокарда.

**CURRENT UNDERSTANDING OF THE STRUCTURE AND FUNCTIONS OF
CARDIAC TROPONINS****Aleksey M. Chaulin**

post-graduate student of the Department of histology and embryology

Samara State Medical University, doctor of clinical laboratory diagnostics

Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia

E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com**ABSTRACT**

One of the most recognized and frequently used biomarkers for the diagnosis of cardiovascular diseases, including acute myocardial infarction, is cardiac troponins. To improve the early diagnosis of myocardial infarction, it is important to study and Refine the structure and functions of cardiac troponins. This article discusses current data on the structure and functioning of cardiac troponins.

Key words: cardiovascular diseases, cardiac troponins, troponin T, troponin I, troponin C, myocardial infarction.

Введение. Структура сердечных тропонинов

Гетеротримерный тропониновый комплекс, который играет важную роль в регуляции взаимодействия возбуждения и сокращения в скелетных и сердечных мышцах, состоит из трех молекул тропонина со специфическими функциями, которые лежат в основе их обозначений. Тропонин С (TnC, 18 кДа) связывается с кальцием; тропонина I (TnI, 24 кДа) ингибирует АТФазную активность актомиозинового комплекса; а тропонин Т (TnT, 37 кДа) опосредует присоединение тройного комплекса тропонинов С, I и Т к тропомиозину [1, 2, 3, 4]. cTnI и cTnT являются продуктами определенных генов, которые экспрессируются только в сердце взрослого человека и отличаются от TnI и TnT, экспрессируемых в скелетных и гладких мышцах. Этот исключительно специфический паттерн экспрессии лежит в основе использования cTnI и cTnT в качестве биомаркеров сердечного повреждения. В отличие от cTnI и cTnT, TnC также экспрессируется в медленных скелетных мышцах и поэтому не рассматривается в качестве потенциального сердечного маркера [1, 2, 5].

Существует сильная гомология аминокислотной последовательности между быстрым и медленным скелетным и сердечным TnI в области, которая связывается с актином и отвечает за ингибирование актомиозиновой АТФазы, то есть в центральной стабильной области, в то время как степень гомологии уменьшается по направлению к N-терминали [5, 6]. Подобно TnI, гомология между тремя формами TnT является наиболее сильной в центральной области связывания тропомиозина и уменьшается по направлению к N- и С-концевым областям [7, 8]. Эти гомологии необходимо учитывать при выборе антител, специфичных для cTnI и cTnT [9].

Генетика сердечных тропонинов

Геном человека содержит три пары генов TnI и TnT. Они, несомненно, возникли в результате постепенного перестроения наследственной пары генов TnI и TnT, которая, скорее всего, возникла в результате дупликации наследственного TnI-подобного гена. Эти три пары генов расположены на хромосомах 1, 11 и 19. Гены, кодирующие cTnI и cTnT, не расположены на одной хромосоме; ген, кодирующий cTnI, TNNT3, расположен на хромосоме 19 вместе с геном медленного скелетного TnT, тогда как ген, кодирующий cTnT, TNNT2, находится на хромосоме 1 рядом с геном медленного скелета TnI [1-4]. Учитывая их важную функцию для сокращения мышц, гены тропонина обычно хорошо сохраняются. Мутации cTnI и cTnT вовлечены в патогенез гипертрофических, дилатационных и рестриктивных кардиомиопатий [1, 4, 5].

Экспрессия генов TnI и TnT значительно различается между эмбриональным и взрослым сердцами. Медленный скелетный TnI экспрессируется в сердцах эмбрионов наряду с cTnI [5, 6]. Примерно через 9 месяцев после рождения этот паттерн экспрессии переходит в экспрессию только cTnI [6, 7, 9]. Ген cTnT экспрессируется в сердце как в пренатальный, так и в постнатальный периоды, но его экспрессия более сложна, поскольку включает четыре основных альтернативно сплайсированных транскрипта (cTnT1 - cTnT4), которые пронумерованы в соответствии с уменьшающейся молекулярной массой. cTnT1 и cTnT3 преобладают у эмбриона. cTnT4 вместе с второстепенным компонентом cTnT3 становятся преобладающими альтернативными транскриптами постнатально [1]. Имеются данные о тенденции к возвращению к паттернам экспрессии плода в больном сердце, и есть несколько редких случаев экспрессии cTnI вне сердца, что может усложнить общую картину [1, 5, 8, 9]. Кроме того, описана экспрессия cTnI при лейомиосаркоме матки [9].

Приблизительно эквивалентные количества cTnI, cTnT и TnC экспрессируются на уровне белка. Эти три составляют тройной комплекс, который включен в сократительный

аппарат сердечных миоцитов. cTnI и cTnT регулярно обновляются и заменяются с периодом полураспада 3,2 и 3,5 дня соответственно [10, 11]. Замена молекул cTn происходит случайным образом вдоль тонких филаментов дифференцированных кардиальных миоцитов взрослых крыс, а не упорядоченным образом. Это означает, что поддержание этих нитей осуществляется при сохранении функциональности, что позволяет поддерживать постоянную сердечную деятельность [10]. Действие cTns может быть изменено путем фосфорилирования, в основном протеинкиназой C, или расщепления протеолитическими ферментами [1, 12]. Сообщалось о различных паттернах фосфорилирования cTn при гипертрофии желудочков, сердечной недостаточности и других состояниях [13].

Большинство молекул cTn связаны с тонкими филаментами как часть структурного пула сердечного миоцита. Небольшая часть белков cTn, оцениваемая в 2-8% от общего клеточного тропонина [12-16], находится в цитоплазме в свободном виде в качестве цитоплазматического пула. Этот цитоплазматический пул, вероятно, является источником начального повышения cTn в сыворотке после повреждения миокарда с последующим высвобождением cTn, происходящим из распадающегося структурного пула.

Механизмы высвобождения сердечных тропонинов из миокарда

Несмотря на широкое использование cTnI и cTnT для диагностики повреждения миокарда, механизм высвобождения cTn из сердечных миоцитов до конца не изучен. Один очевидный механизм заключается в том, что постепенная деградация нежизнеспособных клеток приводит к высвобождению cTn; однако потенциальные механизмы, ведущие к высвобождению cTn в отсутствие острого повреждения, если они существуют, более проблематичны. Выражение «утечка тропонина» используется часто, но нет никаких механистических данных, объясняющих этот термин. Неясно, как молекулы cTnI и cTnT 24 кДа и 37 кДа будут высвобождаться непосредственно в кровоток из жизнеспособных сердечных миоцитов. Возможно, единственный механизм, позволяющий ограничить высвобождение cTn и оставлять жизнеспособные сердечные клетки, - это образование экзосом, содержащих небольшие количества свободного цитоплазматического cTn. По нашему мнению, наиболее вероятным механизмом, приводящим к присутствию cTn в кровотоке, является гибель миоцитов, происходящая либо физиологически как часть непрерывного обновления кардиомиоцитов, либо в результате ишемического повреждения. Процесс обновления кардиомиоцитов общеприят. Последние данные свидетельствуют о том, что этот процесс происходит довольно медленно и приводит к обновлению только примерно 40% сердечных миоцитов в течение жизни [12-17]. Необходима дальнейшая работа, чтобы определить, возможен ли такой уровень оборота кардиомиоцитов в качестве источника низких уровней cTn в сыворотке, измеряемых вне острых коронарных синдромов (ACS) [17-25].

Основными формами тропонина, попадающего в кровоток, являются cTnT и комплекс cTnI-TnC. Дополнительные формы, циркулирующие в плазме, представляют собой тройной комплекс cTnT-cTnI-TnC и свободный cTnI [16, 20, 21]. После выхода из сердечного миоцита cTn деградирует, фрагментируется и постепенно выводится из кровотока. Оценка общей кинетики cTn в кровообращении осложняется тем фактом, что различные анализы cTn обнаруживают разные фрагменты cTn с разной стабильностью и периодом полураспада [13, 16, 22, 23].

Заключение. К настоящему времени известно наличие двух специфичных сердечных изоформ тропонина T и тропонина I, которые используются для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, включая острый инфаркт миокарда. Особенности

аминокислотного состава, отличающиеся от сердечного тропонина С позволяют использовать специфические иммунохимические методы для детекции тропонина Т и тропонина I. Вместе с тем, имеются сообщения о экспрессии тропонинов вне миокарда, функциональное значение которых и диагностическая ценность остаются пока неизвестными. Кроме того, малоизученными остаются механизмы высвобождения сердечных тропонинов, помимо гибели кардиомиоцитов, в кровоток при ряде других патологий. Необходимо дальнейшее изучение данных механизмов для уточнения диагностического значения сердечных тропонинов.

Список литературы

1. 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.
2. 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.
3. 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
4. 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
5. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. Основные аспекты биохимии, физиологии сердечных тропонинов // Международный научно-исследовательский журнал. 2020;6(96):129-133
6. Katrukha IA. Human cardiac troponin complex. Structure and functions. Biochemistry (Moscow). 2013;78(13):1447–65. DOI: 10.1134/S0006297913130063
7. 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
8. 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>
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). European Heart Journal. 2019;40(3):237–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
10. Takeda S. Structure of the core domain of human cardiac troponin in the Ca(2+)-saturated form / S Takeda, A Yamashita, K Maeda, Y. Maeda // Nature. 2003;424(6944):35-41. DOI: 10.1038/nature01780.
11. Anderson PA. Molecular basis of human cardiac troponin T isoforms expressed in the developing, adult, and failing heart / Anderson PA, Greig A, Mark TM, Malouf NN, et al // Circulation research. 1995;76(4):681-686. DOI: 10.1161/01.res.76.4.681
12. 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.
13. 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.

14. 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.
15. Dhoot G.K. The localization of the different forms of troponin I in skeletal and cardiac muscle cells / G.K. Dhoot, P.G. Gell, S.V. Perry // Exp Cell Res. 1978;117(2):357-370. DOI: 10.1016/0014-4827(78)90149-0.
16. 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
17. Svagusa T, Golub A, Pikivaca T, Savuk A, Perkov S, Jurekovic Z et al. High sensitive troponin concentration stability in dialysate of anuric patients on haemodialysis. Signa Vitae. 2018;4(Suppl 1):35–8.
18. 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>
19. 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.
20. 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.
21. Dubin RF, Li Y, He J, Jaar BG, Kallem R, Lash JP et al. 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. 2013;14(1):229. DOI: 10.1186/1471-2369-14-229
22. 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>
23. Chaulin A.M., Nurbaltaeva D.A., Duplyakov D.V. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Fluids. Kardiologija. 2019; 55 (10): 15-25
24. Mishra V, Patil R, Khanna V, Tripathi A, Singh V, Pandey S et al. Evaluation of Salivary Cardiac Troponin-I as Potential Marker for Detection of Acute Myocardial Infarction. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2018;12(7):44–7. DOI: 10.7860/ JCDR/2018/32109.11791
25. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Аритмогенные эффекты доксорубина. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(3):69-80. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-3-69-80>

References

1. Chaulin A.M., Karslyan L.S., Grigoriyeva E.V., Nurbaltaeva D.A., Duplyakov D.V. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. Kardiologija. 2019;59(11):66–75. DOI:10.18087/cardio.2019.11.n414
2. 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
3. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Biomarkers of acute myocardial infarction: diagnostic and prognostic value. Part 1 (literature review) // Journal of Clinical Practice. - 2020. - Т. 11. - №3. doi: [10.17816/clinpract34284](https://doi.org/10.17816/clinpract34284)

4. 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
5. Chaulin A.M., Grigoreva Yu.V. Main aspects of biochemistry, physiology of cardiac troponins. *Meždunarodnyj naučno-issledovatel'skij žurnal (International Research Journal)*. 2020;6(96):129-133]. DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2020.96.6.064>
6. Katrukha IA. Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Biochemistry (Moscow)*. 2013;78(13):1447-65. DOI: 10.1134/S0006297913130063
7. Chaulin AM, Abashina OE, Duplyakov DV. Pathophysiological mechanisms
8. cardiotoxicity in chemotherapeutic agents. *Russian Open Medical Journal* 2020; 9: e0305. DOI: 10.15275/rusomj.2020.0305
9. 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>
10. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019;40(3):237-69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
11. Takeda S. Structure of the core domain of human cardiac troponin in the Ca(2+)-saturated form / S Takeda, A Yamashita, K Maeda, Y. Maéda // *Nature*. 2003;424(6944):35-41. DOI: 10.1038/nature01780.
12. Anderson PA. Molecular basis of human cardiac troponin T isoforms expressed in the developing, adult, and failing heart / Anderson PA, Greig A, Mark TM, Malouf NN, et al // *Circulation research*. 1995;76(4):681-686. DOI: 10.1161/01.res.76.4.681
13. 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
14. 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. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115
15. 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.
16. Dhoot G.K. The localization of the different forms of troponin I in skeletal and cardiac muscle cells / G.K. Dhoot, P.G. Gell, S.V. Perry // *Exp Cell Res*. 1978;117(2):357-370. DOI: 10.1016/0014-4827(78)90149-0.
17. Chaulin AM, Karslyan LS, Nurbaltaeva DA, Grigoriyeva EV, Duplyakov DV. Cardiac troponins metabolism under normal and pathological conditions. *Siberian Medical Review*. 2019;(6):5-14. DOI: 10.20333/2500136-2019-6-5-14
18. Svagusa T, Golub A, Pikivaca T, Savuk A, Perkovic S, Jurekovic Z et al. High sensitive troponin concentration stability in dialysate of anuric patients on haemodialysis. *Signa Vitae*. 2018;4(Suppl 1):35-8.
19. Chaulin A., Karslyan L., Aleksandrov A. et al. Elevated cardiac specific troponin concentration in the absence of myocardial infarction. Part 2 // *Vrach. (The Doctor)*. 2020;31(4):38-45.] <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-04-07>.
20. Chaulin A., Milyutin I., Duplyakov D. Prevalence, risk factors, and diagnosis of comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Vrach*. 2020; 31 (9): 28-34. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-09-05>

21. 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
22. Dubin RF, Li Y, He J, Jaar BG, Kallem R, Lash JP et al. 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*. 2013;14(1):229. DOI: 10.1186/1471-2369-14-229
23. Chaulin A., Karslyan L., Aleksandrov A. et al. Elevated cardiac specific troponin concentration in the absence of myocardial infarction. Part 2 // *Vrach. (The Doctor)*. 2020;31(4):38–45.] <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-04-07>.
24. Chaulin A.M., Nurbaltaeva D.A., Duplyakov D.V. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Fluids. *Kardiologiya*. 2019; 55 (10): 15-25
25. Mishra V, Patil R, Khanna V, Tripathi A, Singh V, Pandey S et al. Evaluation of Salivary Cardiac Troponin-I as Potential Marker for Detection of Acute Myocardial Infarction. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2018;12(7):44–7. DOI: 10.7860/JCDR/2018/32109.11791
26. Chaulin A.M., Duplyakov D.V.. Arrhythmogenic effects of doxorubicin. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(3):69-80. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-3-69-80>