

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.11.3.008>
УДК 616.131-005.6-073.48



Чаулин А.М.

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара, Россия

Гендерные особенности уровней содержания сердечных тропонинов в сыворотке крови и значимость использования сведений о них в тактике диагностики острого коронарного синдрома (обзор литературы)

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Подана: 21.06.2022

Принята: 05.09.2022

Контакты: alekseymichailovich22976@gmail.com

Резюме

В настоящий период времени в соответствии с рекомендациями ведущих отечественных и зарубежных кардиологических сообществ (Европейского общества кардиологов, Американского общества кардиологов, Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца, Российского общества кардиологов и др.) для диагностики острого коронарного синдрома (ОКС) следует использовать высокочувствительные методы определения сердечных тропонинов. При оценке показателей реализуемых с использованием данных методов лабораторных тестов в качестве верхнего порогового (референтного) значения уровней сердечных тропонинов используется 99-й перцентиль (концентрация тропонинов у 99 из 100 здоровых лиц или пациентов с исключенным ОКС). В ряде выполненных в недавнее время исследований сообщалось, что данный показатель значительно варьирует в зависимости от метода определения уровня сердечных тропонинов и биологических особенностей здоровых индивидуумов, в частности пола, возраста и этнической принадлежности. Тем самым многие исследователи рекомендуют устанавливать значения 99-го перцентиля в соответствии с этими биологическими факторами. Однако по этому поводу существуют и другие мнения, что говорит о необходимости дальнейшего изучения и уточнения биологических вариаций 99-го перцентиля. Кроме того, остаются неизвестными механизмы, лежащие в основе формирования биологических вариаций 99-го перцентиля. В этой статье внимание акцентируется на половых различиях в содержании сердечных тропонинов, возможных механизмах формирования гендерных вариаций пороговых уровней и их потенциальной роли в диагностике ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, сердечные тропонины, 99-й перцентиль, гендерные особенности

Chaulin A.

Samara State Medical University, Samara, Russia

Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia

Gender Characteristics of the Levels of Cardiac Troponins in Blood Serum and the Importance of Using Information About them in the Tactics of Diagnosis of Acute Coronary Syndrome (Literature Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Funding: the study had no funding.

Submitted: 21.06.2022

Accepted: 05.09.2022

Contacts: alekseymichailovich22976@gmail.com

Abstract

Currently, in accordance with the recommendations of leading domestic and foreign cardiological communities (the European Society of Cardiology, the American Society of Cardiology, the American College of Cardiology, American Heart Association, the Russian Society of Cardiology, etc.), highly sensitive methods for determining cardiac troponins should be used for the diagnosis of acute coronary syndrome (ACS). When evaluating the indicators implemented using these laboratory test methods, 99 percentile (troponin concentration in 99 out of 100 healthy individuals or patients with excluded ACS) is used as the upper threshold (reference) value of cardiac troponin levels. A number of recent publications have reported that this indicator varies significantly depending on the method of determining the level of cardiac troponins and the biological characteristics of healthy individuals, in particular gender, age and ethnicity. Thus, many researchers recommend setting 99 percentile values in accordance with these biological factors. However, there are other opinions about this, which "speaks" about the need for further study and clarification of biological variations of the 99 percentile. In addition, the mechanisms underlying the formation of biological variations of the 99 percentile remain unknown. In this article, attention is focused on gender differences in the content of cardiac troponins, possible mechanisms for the formation of gender variations in threshold levels and their potential role in the diagnosis of ACS.

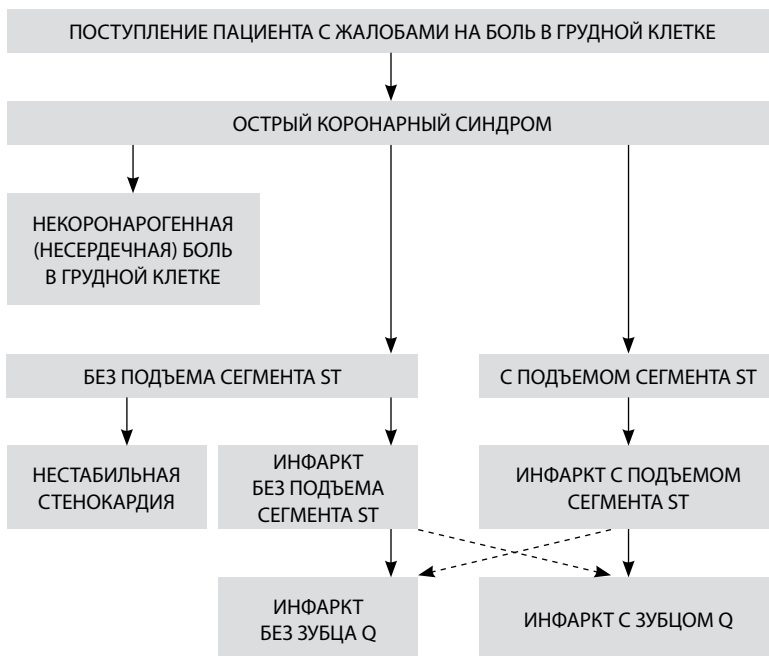
Keywords: acute coronary syndrome, cardiac troponins, 99 percentile, gender characteristics

■ ВВЕДЕНИЕ

Атеросклеротическое поражение коронарных сосудов является морфологическим субстратом основных клинических форм ишемической болезни сердца, для которой в зависимости от ряда условий (образ жизни, применение лекарственных препаратов, наличие сопутствующих заболеваний и других факторов) может быть характерно как стабильное течение (стабильная стенокардия), так и прогрессирование патологического процесса, проявляющееся в виде обострений, которые

принято обозначать термином «острый коронарный синдром» (ОКС). Основным симптомом ОКС является боль или дискомфорт в грудной клетке, которые вынуждают пациента вызвать скорую медицинскую помощь или самостоятельно обратиться в отделение неотложной кардиологии. С точки зрения врача-клинициста, ОКС представляет собой временный («рабочий») диагноз, который необходим для первичной оценки сложившейся ситуации, стратификации риска, выбора тактики лечения у пациентов с обострением ишемической болезни сердца [1]. После проведения дополнительных диагностических манипуляций (электрокардиографии, эхокардиографии, постановки лабораторных тестов, коронарной ангиографии) диагноз ОКС «трансформируется» в следующие клинические формы: нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без подъема ST, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, некоронарогенное (несердечное) заболевание (см. рисунок). В последнем случае боль могла быть обусловлена не атеросклерозом коронарных сосудов, а межреберными невралгиями или иррадиацией боли вследствие патологии органов брюшной полости (панкреатит, гастрит и др.) или опорно-двигательного аппарата (остеохондроз).

В соответствии со статистическими данными Всемирной организации здравоохранения, острый коронарный синдром является одной из наиболее опасных форм сердечно-сосудистых патологий и занимает ведущее место в структуре смертности в большинстве стран мира [2]. По данным Евразийской ассоциации кардиологов, наиболее высокие показатели смертности пациентов от ОКС среди европейских стран



Трансформация диагноза ОКС после обследования пациентов в отделении неотложной помощи
Transformation of ACS diagnosis after examination of patients in the emergency department

регистрируются в России, Украине, Беларуси, Болгарии и Литве. Среди стран Европы показатель смертности в стационаре составляет от 6 до 14%, тогда как в России смертность составила 18,6% и 17,7% за 2015 год и 2016 год соответственно [1, 3]. У женщин распространенность ОКС ниже, чем у мужчин. Так, доля женщин среди пациентов с ОКС, по данным российского регистра РЕКОРД-3 за 2015 год, составила 39%. Среди пациентов с инфарктом миокарда с подъемом ST и без подъема ST женщины также составляли меньшинство – 32% и 44% соответственно [4].

Поскольку боль в груди может быть первым клиническим признаком ОКС / инфаркта миокарда, ее ранняя констатация связана с улучшением клинических исходов. В то же время быстрое исключение диагноза «инфаркт миокарда» может сократить дорогостоящие госпитализации и предотвратить ненужные, дорогостоящие и потенциально опасные процедуры [5].

Современными отечественными [5, 6] и зарубежными руководящими документами [7] рекомендуется использование тестов определения сердечных тропонинов в качестве «золотого стандарта» для диагностики инфаркта миокарда. Это обусловлено их высокой кардиоспецифичностью (локализацией только в клетках миокарда) [8, 9], диагностической и прогностической ценностью в прогнозировании инфаркта миокарда в острых условиях и риска смертности от всех причин и сердечно-сосудистых событий в общей популяции [10, 11].

Из-за различий в распространенности ОКС и степени повышения уровней сердечных тропонинов у мужчин и женщин на ранних этапах диагностики несколько авторов предложили подход к ранней диагностике ОКС, основанный на половой принадлежности [12, 13]. Однако на сегодняшний день этот подход недостаточно освещается в ряде руководящих документов и отсутствуют конкретные рекомендации по диагностике ОКС в соответствии с гендерной принадлежностью. Во многом это обусловлено противоречивостью результатов клинических исследований, выполненных в данном аспекте. Кроме того, конкретные физиологические механизмы, лежащие в основе формирования гендерных вариаций сывороточных уровней сердечных тропонинов, не установлены.

Целью данного обзора является систематизация информации о значимости учета сведений о гендерных (половых) особенностях содержания (в интервале 99-го перцентиля) сердечных тропонинов в диагностике и прогнозировании развития острого коронарного синдрома, а также о возможных механизмах формирования гендерных различий в уровнях содержания сердечных тропонинов.

■ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НОВЫХ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ

Комплекс сердечных тропонинов регулирует сокращение поперечнополосатых мышц и состоит из трех субъединиц: тропонина С, Т и I, обозначение которым было присвоено в соответствии с их функциональным значением. Тропонин С (кальций-связывающая субъединица) связывается с ионами кальция, что инициирует конформационные изменения тропонинового комплекса и тропомиозина, приводя к открытию миозин-связывающих сайтов на молекуле актина. Впоследствии с миозин-связывающими сайтами будет взаимодействовать головка миозина, в результате чего образуются поперечные (актин-миозиновые) мостики. Тропонин Т связывается

с тропомиозином, прикрепляя тропониновый комплекс к тонким (актиновым) нитям саркомера. Тропонин I связывается с актином и снижает сродство тропонина С к кальцию, тем самым ингибируя актин-миозиновые взаимодействия [14, 15].

Большая часть сердечного тропонина (примерно 95%) связана с миофиламентами, а небольшая концентрация находится в свободном состоянии в цитозоле. После потери целостности мембран кардиомиоцитов сердца тропонин из цитозоля первоначально высвобождается в сердечный интерстиций, а затем в периферическую кровь. Тропонины Т и I присутствуют в сердечных и скелетных мышцах и кодируются разными генами в каждом типе мышц, что приводит к образованию двух иммунологически различных продуктов. Лабораторно-диагностические исследования основываются на использовании высокоаффинных антител, которые специфичны для сердечного тропонина Т и сердечного тропонина I, а не для тропонина С, поскольку он идентичен в обеих мышцах [15–17].

С тех пор как Н. Katus с соавт. описали первый анализ для измерения сердечного тропонина в 1991 году [18], был проделан чрезвычайно долгий путь от разработки до внедрения высокочувствительных анализов тропонина в клиническую практику и в отделение неотложной помощи [19, 20].

Использование высокочувствительных тропониновых лабораторно-диагностических тестов представляет собой важный шаг вперед благодаря их высокой чувствительности к некрозу кардиомиоцитов сердца, поскольку они способны выявлять концентрацию сердечного тропонина примерно в 10–100 раз ниже, чем обычные анализы, что приводит к более точной и своевременной диагностике [21, 22].

Согласно руководящим принципам Международной федерации клинической химии (IFCC) для определения этого нового поколения (высокочувствительных) тропониновых анализов используется два критерия: 1) коэффициент вариации при значении 99-го перцентиля должен составлять 10% или менее (наиболее оптимальные иммуотесты), хотя анализы с погрешностью более 10 и 20% или менее по-прежнему считаются клинически приемлемыми; 2) концентрация сердечных тропонинов должна быть выше минимальной определяемой концентрации (предела детекции) более чем у 50% здоровых индивидуумов [19, 23, 24].

Новые лабораторно-диагностические тесты позволяют проводить более раннюю диагностику и быстро исключать инфаркт миокарда за счет высокой чувствительности [25], однако при этом значительно страдает второй ключевой критерий иммуотеста – специфичность. Клинически это выражается наличием широкого спектра других тропонин-положительных несердечных и сердечных состояний, отличных от инфаркта миокарда [26, 27]. Хотя известны не все механизмы повышения уровня тропонина, в некоторых состояниях это может быть связано с уменьшением поступления кислорода в миокард, и неясно, всегда ли повреждение необратимо, что неизбежно приводит к некрозу миокарда, или все же некоторые заболевания могут вызывать обратимое повреждение. Основные состояния (физиологические и патологические), вызывающие повышение уровней сердечных тропонинов, представлены в табл. 1.

В настоящее время все доступные высокочувствительные методы определения сердечных тропонинов имеют единое диагностическое пороговое значение для диагностики ОКС, основанное на значении 99-го перцентиля, которое рассчитывается

Таблица 1
Основные состояния (физиологические и патологические), вызывающие повышение уровней сердечных тропонинов
Table 1
The main conditions (physiological and pathological) that cause an increase in cardiac troponin levels

Характер повреждения миокарда	Нозологии
Повреждение миокарда, вызванное ишемией	Инфаркт миокарда
Повреждение миокарда, не вызванное ишемией при сердечных патологиях	■ миокардит, эндокардит, перимيوкардит; ■ применение кардиотоксических препаратов, например, антрациклинов; ■ радиочастотная или криоабляционная терапия; ■ кардиомиопатии и сердечная недостаточность; ■ электрокардиостимуляция или дефибрилляция; ■ инфильтративные патологии сердца, например, амилоидоз
Повреждение миокарда, не вызванное ишемией при внесердечных патологиях	■ сепсис; ■ хроническая почечная недостаточность; ■ хроническая обструктивная болезнь легких; ■ тромбоз эмболия легочной артерии; ■ нейрогенные заболевания (инсульт, субарахноидальные кровоизлияния)
Физиологические состояния	■ физические нагрузки; ■ стрессовые ситуации
Без повреждения миокарда (ложноположительные факторы)	■ гетерофильные антитела; ■ щелочная фосфатаза; ■ гемолиз пробы; ■ ревматоидный фактор; ■ фибриновые сгустки в пробе; ■ кросс-реакция диагностических антител со скелетными тропонинами

для здоровой популяции [24, 28]. Однако данное пороговое значение может значительно варьировать в зависимости от методологии определения (производителя) сердечных тропонинов [28, 29]. По данным IFCC, основными производителями высокочувствительных иммунохимических наборов реагентов для определения сердечных тропонинов являются: Abbot (США), Beckman Coulter (США), bioMerieux (Франция), ET Healthcare (Китай), LSI Medience (Япония), Fujirebio (Япония), Ortho Clinical Diagnostics (США), Quidel/Alere (США), Roche (Швейцария), Siemens (Германия) и др. (табл. 2).

Дополнительным важным диагностическим преимуществом высокочувствительных тестов иммунохимического определения сердечных тропонинов является возможность выявления повреждений миокарда на субклиническом уровне, что можно использовать для мониторинга и оценки прогноза пациентов, страдающих рядом хронических патологий, среди которых ишемическая болезнь сердца [30], во время лечения онкозаболеваний химиотерапевтическими препаратами, которым свойственна кардиотоксичность [31], а также хроническая обструктивная болезнь легких [32], хроническая болезнь почек [33], сахарный диабет [34], артериальная гипертензия [35] и др.

Таблица 2
Основные производители высокочувствительных иммунохимических наборов реагентов для определения сердечных тропонинов [28]
Table 2
The main manufacturers of highly sensitive immunochemical reagent kits for the determination of cardiac troponins [28]

Производитель/ иммунотест	LoD, нг/л	CV, %	Характеристика обследованной здоровой популяции, число, пол, возраст	99-й перцентиль, нг/мл	Тип исследуемого образца	Процент измеримых значений (выше LoD, но меньше 99-го перцентиля), %
Abbott / Alinity i systems / Alinity i STAT High Sensitive Troponin-I; commercial – OUS	1,6	4,0	n (21–75 лет) = 1530, в том числе M (21–75 лет) = 764, Ж (21–75 лет) = 766	Общий = 26,2; для M = 34,2; для Ж = 15,6	Плазма с антикоагулянтами (гепарином лития, или K ₂ ЭДТА, или K ₃ ЭДТА) или сыворотка	Общий = 85; для M = 92; для Ж = 78
Beckman Coulter / Access 2, Dxl / Access hsTnI; commercial – OUS	1,0–2,3	3,7	n (21–99 лет) = 1089, в том числе M = 595, Ж = 494	Общий = 17,5; для M = 19,8; для Ж = 11,6	Плазма, содержащая гепарин лития	Общий >50, нет данных о гендерных особенностях
bioMérieux VIDAS High Sensitive Troponin I; commercial	3,2	7,0	n (41–80 лет) = 815, в том числе M (41–80 лет) = 447, Ж (41–80 лет) = 368	Общий = 19,0; для M = 25,0; для Ж = 11,0	Сыворотка или плазма с антикоагулянтом (гепарин лития)	Данные не предоставлены
ET Healthcare Pylon hsTnI assay; China FDA approved	1,2–1,4	10,0	n (15–91 год) = 863, в том числе M = 425, Ж = 438	Общий = 27,0; для M = 27,0; для Ж = 21,0	Плазма с антикоагулянтом (ЭДТА), или сыворотка, или цельная кровь	Общий = 91; для M = 94; для Ж = 89
Fujirebio Lumipulse G G1200 and G600II hsTnI	2,1	≤4,6	n (18–90 лет) = 1018, в том числе M = 590, Ж = 428	Общий = 29,6%; для M = 32,8; для Ж = 27,8	Плазма с антикоагулянтом (гепарин лития)	Общий = 65, нет данных о гендерных особенностях
LSI Medience (formerly Mitsubishi) PATHFAST cTnI; commercial	1,0	<6,0	n (18–86 лет) = 474, в том числе M = 238, Ж = 236	Общий = 15,48; для M = 16,91; для Ж = 11,46	Плазма с антикоагулянтом (гепарин натрия, или гепарин лития, или ЭДТА)	Общий = 76,3, нет данных о гендерных особенностях
Ortho/VITROS / hsTroponin I; commercial	0,39–0,86	<10,0	n (22–91 год) = 952, в том числе M = 466, Ж = 486	Общий = 11,0; для M = 12,0; для Ж = 9,0	Сыворотка крови	Общий >50, нет данных о гендерных особенностях
Quidel/Alere Triage True hs-cTnI	0,7–1,6	5,0–5,9	n=789, в том числе M = 398, Ж = 391	Общий = 20,5; для M = 25,7; для Ж = 14,4	Плазма крови с антикоагулянтом ЭДТА	Общий ≥50, нет данных о гендерных особенностях

Окончание таблицы 2

Производитель/ иммунотест	LoD, нг/л	CV, %	Характери- стика обследо- ванной здоровой популяции, число, пол, возраст	99-й перцен- тиль, нг/мл	Тип иссле- дуемого образца	Процент измеримых значений (выше LoD, но меньше 99-го пер- центиля), %
Roche / cobas e601, e602, E170 / cTnT-hs 18-min; commercial	2,05	<10	n (20–71 год) = 533, в том числе Ж = 49,7%	Общий = 14,0; для М = 16,0; для Ж = 9	Сыворотка или плазма с антикоа- гулянтами (ЭДТА, гепа- рин)	Общий >71,5, нет данных о гендерных особенностях
Siemens ATELLICA High-Sensitivity TnI (TnIH), US & OUS; commercial	1,6	<4,0	n (22– 91 год) = 2007, в том числе М = 1000, Ж = 1007	Общий = 45,2; для М = 53,5; для Ж = 34,1	Сыворотка или плазма с антикоа- гулянтном (гепарином)	Общий = 71; для М = 84; для Ж = 58

Примечания: LoD – предел детекции (минимальная определяемая концентрация); CV – коэффициент вариации; М – мужчины; Ж – женщины; ЭДТА – этилендиаминтетраацетат. С более полным вариантом таблицы для других тест-систем можно ознакомиться на сайте IFCC [28].

■ ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ УРОВНЕЙ СЕРДЕЧНЫХ ТРОПОНИНОВ

Гендерные особенности концентраций свойственны целому ряду лабораторных аналитов (количество эритроцитов, концентрации гемоглобина, креатинина и др.), что нашло широкое применение в современной клинической практике.

Что касается кардиомаркеров, то впервые сведения о гендерных особенностях показателей лабораторных тестов были обнаружены при исследовании активности креатинкиназы (КК), тест определения которой использовали для диагностики инфаркта миокарда в 60–70-х гг. XX века. Здоровые мужчины имели значительно более высокую активность КК, чем женщины, а темнокожие люди имели более высокую активность КК, чем представители европеоидной расы [36]. Это было характерно также для МВ-фракции креатинкиназы (КК-МВ), причем как для активности (ед/л), так и для концентрации КК-МВ (КК-МВ-масс), измеряемой в нг/мл. Механизм этих различий, по мнению исследователей, был в значительной степени обусловлен различиями в массе скелетных мышц у мужчин по сравнению с женщинами [36]. Позднее гендерные отличия были отмечены и для натрийуретических пептидов, и, по мнению авторов, они были обусловлены разным влиянием мужских и женских половых гормонов на продукцию натрийуретических пептидов в миокарде [37]. Однако с введением в практику первых тестов иммунохимического определения сердечных тропонинов гендерные особенности перестали выявляться, что, вероятно, было связано с низкой чувствительностью этих тест-систем, поскольку они выявляли концентрации тропонинов только 5% здоровых испытуемых [23]. Поэтому в то время господствовало мнение о том, что сердечные тропонины являются строго внутриклеточными молекулами, которые появляются в сыворотке крови только при серьезных патологиях миокарда, а некоторые положительные уровни тропонинов у пациентов с неподтвержденным инфарктом миокарда чаще всего интерпретировались как ложноположительные результаты. Такому мнению также способствовали

исследования, сообщавшие о высокой распространенности ложноположительных результатов сердечных тропонинов у пациентов с рабдомиолизом при патологиях скелетных мышечных тканей [38, 39]. По мере повышения чувствительности лабораторных методов исследования уровни сердечных тропонинов стали выявляться у большего количества здоровых индивидуумов в крови (что позволило рассматривать сердечные тропонины в качестве продуктов метаболизма кардиомиоцитов) и появились первые сообщения о возможных гендерных вариациях уровней сердечных тропонинов. Так, F. Apple с соавт., изучая референтные пределы уровней сердечных тропонинов на крупной выборке пациентов ($n=686$) при помощи восьми тестов иммунохимического определения, обнаружили наличие гендерных вариаций у 2 методов иммунохимического определения сердечного тропонина I. При этом в среднем уровень тропонина I у мужчин был в 1,2–2,5 раза выше, чем у женщин, по данным непараметрического статистического анализа результатов [40]. Однако это исследование является фактически единственным, в котором сообщалось о гендерных вариациях для умеренно чувствительных методов исследования, в связи с чем это не нашло отражения в практической медицине.

С внедрением высокочувствительных тестов иммунохимического определения было показано, что у 80% здоровых людей обнаруживаемые концентрации сердечных тропонинов превышают предел детекции (предел обнаружения) [41], причем у мужчин показатели были значительно выше, чем у женщин, что привело к более пристальному рассмотрению потенциально возможного 99-го перцентиля, специфичного для пола. В крупном исследовании, включившем 524 здоровых индивидуума (мужчин – 272, женщин – 252), производилось вычисление уровней 99-го перцентиля для 19 тропониновых тестов: один тест на сердечный тропонин T от Roche и 18 анализов на тропонин I от Abbott, Alere, Beckman, bioMerieux, Instrumentation Laboratory, Ortho-Clinical Diagnostics, Singulex, Siemens и Roche, из которых пять по аналитическим характеристикам относились к категории высокочувствительных. По результатам исследования уровни 99-го перцентиля превышали предел детекции у 80% людей у высокочувствительных тестов иммунохимического определения, тогда как при помощи умеренно чувствительных тестов измеряемые уровни тропонинов были обнаружены примерно у 25–30% пациентов. Гендерные особенности 99-го перцентиля были характерны для всех высокочувствительных тест-систем для определения сердечного тропонина I, значения которого у мужчин были в 1,2–2,4 раза выше, чем у женщин. Примерно сходные значения показал высокочувствительный анализ на сердечный тропонин T: 99-й перцентиль для мужчин составил 20 нг/л, а для женщин – 13 нг/л, тогда как общий (независимо от пола) расчетный 99-й перцентиль – 15 нг/л. Кроме того, гендерный 99-й перцентиль был свойственен некоторым умеренно чувствительным тест-системам, по данным которых уровни тропонинов были в 1,3–5 раз выше у мужчин, чем у женщин [41].

Saenger и соавт. [42] показали, что у мужчин и женщин наблюдались статистически значимые различия в концентрациях высокочувствительного тропонина T, при этом предел 99-го процентиля для мужчин (15,5 нг/л) примерно в 1,7 раза выше, чем для женщин (9,0 нг/л).

В другом крупном исследовании M. Gore с соавт. сообщили об аналогичных результатах трех больших независимых когорт пациентов, в которых были проанализированы концентрации высокочувствительного тропонина T в соответствии со

стратификацией по возрасту, полу и расе. Важно отметить, что более 10% мужчин в возрасте от 65 до 74 лет без сердечно-сосудистых заболеваний имели значения высокочувствительного тропонина Т выше порогового значения (99-го перцентиля) (>14 нг/л). В каждой изученной когорте значение 99-го перцентиля увеличивалось с возрастом старше 60 лет и было выше у мужчин по сравнению с женщинами. Исследователи также обнаружили значительные различия в пороговых уровнях высокочувствительного тропонина Т в зависимости от возрастнo-половых особенностей: мужчины (без учета возраста) = 23 нг/л, мужчины 50–64 лет = 28 нг/мл, мужчины до 50 лет = 19 нг/л; женщины (без учета возраста) = 9 нг/мл, женщины 50–64 лет = 14 нг/мл, женщины до 50 лет = 9 нг/мл [43]. Таким образом, для расчета 99-го перцентиля уровней высокочувствительных тропонинов следует обязательно принимать во внимание пол и возраст. Тогда как использование единого порогового значения (14 нг/л) для высокочувствительного анализа на тропонин Т может привести к гипердиагностике инфаркта миокарда, особенно у мужчин и пожилых людей, поскольку их нормальный (базовый) уровень значительно превышает рекомендуемый производителем иммунотестов 99-й перцентиль. Представленные исследования свидетельствуют о необходимости пристального изучения гендерно-возрастных особенностей тропонинов для клинической валидации.

В действующем руководстве Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению инфаркта миокарда без подъема сегмента ST [44] постановка диагноза «инфаркт миокарда» основывается не на одном значении сердечного тропонина, а на двух основных алгоритмах, основанных на динамических изменениях сTn в момент 0 (при поступлении в отделение неотложной помощи и первом анализе крови) и через 3 часа или через 1 час. Для применения данных алгоритмов следует использовать только проверенные высокочувствительные тропониновые иммунотесты с подтвержденными пороговыми уровнями или значениями отсечки. Примечательно, что в алгоритме 0/3 ч указана четкая ссылка на верхний контрольный предел 99-го перцентиля, и это также указано в четвертом универсальном определении инфаркта миокарда [7], в то время как в алгоритме 0/1 ч используемые отсечки ниже 99-го перцентиля и также рассчитаны для конкретных тропониновых тестов иммунохимического определения. Наиболее важную роль в этих алгоритмах диагностики играет кинетика повышения уровней сердечных тропонинов в течение первых часов от момента болей в груди / поступления в отделение неотложной помощи. Положительная прогностическая ценность этих алгоритмов для пациентов с инфарктом миокарда, т. е. тех, которые соответствуют критериям «rule-in», составляет 75–80%. Некоторые пациенты, которые соответствуют критерию «rule-in» с диагнозами, отличными от инфаркта миокарда, могут страдать теми патологическими состояниями (например, кардиомиопатия такоцубо, миокардит и др.), которые обычно требуют госпитализации и проведения коронарной ангиографии для точной диагностики [44]. В связи с тем что верхний контрольный предел 99-го перцентиля не всегда зависит от пола, а алгоритм 0/1 ч не использует пороговые значения, зависящие от пола, отсутствие специфичности и относительно низкая положительная прогностическая ценность сердечных тропонинов у пациентов с инфарктом миокарда могут быть частично объяснены неадекватным пороговым значением, равным как для мужчин, так и для женщин.

Продолжаются дебаты относительно целесообразности использования 99-го перцентиля, зависящего от пола, в качестве диагностического порога [23, 44–48]. Его применение может привести к избытку пациентов с повышением уровня сердечных тропонинов, которое не связано с инфарктом миокарда [45, 46]. С другой стороны, использование общих отсечек может привести к недооценке инфаркта миокарда, особенно у женщин [47, 48]. V. Novack и соавт. [49] показали, что женщины представляют собой группу высокого риска, которая получает меньше рекомендованных руководством методов лечения в условиях инфаркта миокарда, включая менее частую катетеризацию сердца и использование методов вторичной профилактики. Поэтому определение порогового уровня сердечного тропонина у женщин имеет решающее значение, поскольку неправильный предел принятия решения может привести к неправильной интерпретации результата и дальнейшей тактике ведения данных пациентов.

В ретроспективном исследовании, проведенном C. Trambas et al. [50], переход от умеренно чувствительного метода определения тропонина I к высокочувствительному анализу на тропонин I значительно увеличил число пациенток с повышенной концентрацией тропонина I, в то время как у мужчин статистически значимых изменений не было обнаружено. Введение пороговых референтных величин по половой принадлежности не привело к увеличению числа случаев инфаркта миокарда среди женского населения. С другой стороны, введение референтных интервалов, зависящих от пола, выявило тех женщин, которые подвергаются повышенному риску будущих сердечно-сосудистых событий. Аналогичные результаты были продемонстрированы и при использовании высокочувствительного тропонина T в исследовании (исследование реваскуляризации шунтирующей ангиопластики при сахарном диабете 2-го типа) [51]. В данном исследовании наблюдались 684 женщины и 1601 мужчина с сахарным диабетом 2-го типа и стабильной ишемической болезнью сердца в течение 5 лет. Результаты показали, что среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и стабильной ишемической болезнью сердца женщины с циркулирующими концентрациями высокочувствительного тропонина T, которые находятся в пределах «нормального» диапазона (стандартно используемого 99-го перцентиля без учета половой принадлежности), подвергаются повышенному риску серьезных сердечно-сосудистых событий, что превышает показатели, наблюдаемые среди мужчин с аналогичными концентрациями высокочувствительного тропонина T [51]. Тем самым это исследование также свидетельствует о необходимости пересмотра 99-го перцентиля с учетом гендерной принадлежности.

Возможные механизмы формирования гендерных особенностей сердечных тропонинов

В физиологических условиях наиболее частыми причинами повышения сердечных тропонинов являются физические нагрузки и психоэмоциональные стрессы [52–54]. Данные физиологические состояния могут приводить к перегрузке миокарда, маломасштабным процессам апоптоза кардиомиоцитов вследствие повышения активности симпатoadреналовой системы, повышению активности прооксидантных механизмов, обратимому повреждению клеточных мембран кардиомиоцитов,

что сопровождается высвобождением цитозольных молекул тропонинов, и небольшому повышению сывороточных концентраций сердечных тропонинов [55–57]. Таким образом, повышенный уровень тропонинов у здоровых индивидуумов может отражать реакцию клеток миокарда на влияние стрессовых факторов. Однако у мужчин и женщин активность протективных механизмов разных клеток, в том числе миокарда, против стрессовых факторов различается, что и может быть возможным объяснением гендерных различий в сывороточных уровнях сердечных тропонинов. Так, в недавнем исследовании [58] было продемонстрировано, что уровни сердечного тропонина Т после одинаковой физической нагрузки у спортсменов мужского пола были значительно выше, чем у спортсменок, что свидетельствует о разной реакции сердечных миоцитов на физическую нагрузку у мужчин и женщин. В дополнение к этому в исследовании N. Tiller с соавт. также отметили более выраженные нарушения физиологии сердечно-сосудистой системы у мужчин, чем у женщин, после ультрамарафона [59]. Потенциально данные негативные эффекты могли привести к большему высвобождению сердечных тропонинов у мужчин, по сравнению с лицами женского пола.

Тот факт, что мужчины менее защищены от повреждения миокарда, был также продемонстрирован в исследовании, в котором после операции на сердце у мужчин наблюдалось большее повышение уровня тропонина в сыворотке крови, чем у женщин [60]. Причем группы мужчин и женщин были составлены в соответствии с одинаковыми характеристиками (одинаковый индекс массы тела, продолжительность искусственного кровообращения, время пережатия аорты во время операции и др.), которые потенциально могли бы повлиять на степень повреждения миокарда и высвобождения сердечных тропонинов. Тем самым вариации повреждения и высвобождения сердечных тропонинов, по всей видимости, обусловлены именно гендерными различиями в степени ишемическо-реперфузионного повреждения кардиомиоцитов.

Гендерные различия в степени повреждения миокарда могут быть объяснены гендерными особенностями в уровнях ряда биологически активных молекул, и в частности половых стероидов. Так, у женщин уровни эстрогенов значительно выше, чем у мужчин, у которых преобладающим стероидом является тестостерон. Причем для эстрогенов, в отличие от тестостерона, характерны многочисленные кардиопротективные эффекты. Так, было показано, что эстрогены могут оказывать защитное действие против окислительного повреждения клеток, уменьшая окислительное повреждение и стимулируя экспрессию антиоксидантных ферментов [61, 62]. Кроме того, эстрогены усиливают экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота, что приводит к увеличению образования одного из мощных вазодилататоров – оксида азота, а это в свою очередь способствует большей устойчивости сердечно-сосудистой системы к спазмам коронарных сосудов (и, соответственно, снижению кровенаполнения миокарда), возникающим на фоне психоэмоциональных стрессов. Поскольку с возрастом у женщин выработка эстрогенов снижается, то уменьшаются и кардиопротективные эффекты, что выражается более высокими уровнями сердечных тропонинов у женщин пожилого возраста [43], о чем ранее сообщалось в предыдущем разделе. Таким образом, кардиопротективные эффекты эстрогенов могут нивелировать степень повреждения кардиомиоцитов как при физиологических условиях (в условиях стресса), так и при патологических состояниях.

Другим физиологическим механизмом высвобождения сердечных тропонинов считается метаболизм и обновления сердечных миоцитов [14, 63–65], который ответственен за формирование базовых сывороточных уровней сердечных тропонинов. Принимая во внимание тот факт, что гипертрофия миокарда ассоциирована с уровнями сердечных тропонинов у здоровых лиц [10, 66, 67], а у мужчин масса миокарда (физиологическая гипертрофия) больше, чем у женщин [43, 48], метаболизм и обновление кардиомиоцитов также можно рассматривать в качестве возможного механизма, который объясняет гендерные вариации сывороточных уровней сердечных тропонинов. Кроме того, этот механизм также может объяснить гендерные различия в уровнях КК и КК-МВ, продемонстрированные в клинических исследованиях [68–70].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, внедрение в клиническую практику высокочувствительных иммунохимических тестов определения тропонинов требует рассмотрения ряда биологических факторов индивидуумов, включая гендерные и возрастные особенности. Оптимальный уровень 99-го перцентиля имеет большое значение для своевременной диагностики острого коронарного синдрома и в то же время предупреждает гипердиагностику инфаркта миокарда. Так, в ряде исследований было показано, что использование общего 99-го перцентиля может приводить к гиподиагностике острого коронарного синдрома у женщин, поскольку их физиологические уровни сердечных тропонинов значительно меньше. В то же время использование 99-го перцентиля без учета гендерного фактора приводит к гипердиагностике острого коронарного синдрома у мужчин, что обусловлено более высокими физиологическими уровнями сердечных тропонинов в крови. По данным IFCC, гендерные особенности 99-го перцентиля свойственны большинству существующих высокочувствительных тропониновых лабораторных тестов. Возможными механизмами, лежащими в основе гендерных вариаций уровней сердечных тропонинов, являются эффекты половых гормонов и различия в массе миокарда. Так, эстрогены обладают кардиозащитными эффектами, благодаря которым они вызывают расширение коронарных сосудов, что повышает устойчивость кардиомиоцитов к физическим нагрузкам и стрессовым ситуациям. В дополнение к этому эстрогены уменьшают оксидативный стресс, благодаря чему ограничивается повреждение клеточных мембран и подавляются апоптотические механизмы. Комплексные кардиопротекторные эффекты эстрогенов, по всей видимости, ограничивают высвобождение цитоплазматических молекул сердечных тропонинов из кардиомиоцита в кровоток. Необходимы дальнейшие исследования гендерных особенностей уровней сердечных тропонинов: как клинического характера (для уточнения их значимости в алгоритмах диагностики острого коронарного синдрома), так и фундаментального характера (для уточнения молекулярных механизмов, лежащих в основе гендерных вариаций «сывороточных» уровней тропонинов).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Staroverov I.I., Shakhnovich R.M., Gilyarov M.Yu. EURASIAN CLINICAL GUIDELINES ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROME WITH ST SEGMENT ELEVATION (STEMI). *Eurasian heart journal*. 2020;1:4–77. Available at: <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-4-77>. (in Russian)
2. Collet J.P., Thiele H., Barbato E.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289–1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575
3. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117–71. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2
4. Erikh A.D., Gratsiansky On Behalf Of Record-Participants NA. Registry of Acute Coronary Syndromes RECORD-3. Characteristics of Patients and Treatment During Initial Hospitalization. *Kardiologiya*. 2016;56(4):16–24. (in Russian)
5. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4103. (in Russian)
6. Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateichikov D.A. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4449. (in Russian)
7. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S.; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC) / American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) / World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618–e651.
8. Kuzmenko A. Cardiospecific markers in the diagnosis of myocardial infarction. *Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*. 2012;2:122–129. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17880435>. (in Russian)
9. Chaulin A. Cardiac Troponins: Contemporary Biological Data and New Methods of Determination. *Vasc Health Risk Manag*. 2021;17:299–316. doi: 10.2147/VHRM.S300002
10. de Lemos J.A., Drazner M.H., Omland T. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA*. 2010;304(22):2503–12. doi: 10.1001/jama.2010.1768
11. Zeller T., Tunstall-Pedoe H., Saarela O.; MORGAM Investigators. High population prevalence of cardiac troponin I measured by a high-sensitivity assay and cardiovascular risk estimation: the MORGAM Biomarker Project Scottish Cohort. *Eur Heart J*. 2014;35(5):271–81. doi: 10.1093/eurheartj/ehu406
12. Lobo R., De Micheli L., Jaffe A.S. Sex-Specific 99th Percentile URLs for Cardiac Troponin Assays—Their Time Has Come. *Clin Chem*. 2021;67(1):197–200. doi: 10.1093/clinchem/hvaa204
13. Peacock W.F., Baumann B.M., Rivers E.J. Using Sex-specific Cutoffs for High-sensitivity Cardiac Troponin T to Diagnose Acute Myocardial Infarction. *Acad Emerg Med*. 2021;28(4):463–466. doi: 10.1111/acem.14098
14. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Analytical review of modern information on the physiological and pathochemical mechanisms of the release of cardiospecific proteins from muscle tissue, methodology and technologies of their research, interpretation of the results. *Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*. 2022;11(1):78–97. doi: 10.34883/PL2022.11.1.018. (in Russian)
15. Kuzmenko A., Kamyschnikov V. *Laboratory diagnostics of acute myocardial infarction*. Adukatia. 2009;72 p. (in Russian)
16. Xu R.Y., Zhu X.F., Yang Y., Ye P. High-sensitive cardiac troponin T. *J Geriatr Cardiol*. 2013;10(1):102–9. doi: 10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.015
17. Chaulin A.M. Cardiac troponins: current information on the main analytical characteristics of determination methods and new diagnostic possibilities. *Medwave*. 2021;10;21(11):e8498.
18. Katus H.A., Remppis A., Neumann F.J. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1991;83(3):902–12. doi: 10.1161/01.cir.83.3.902
19. 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. Available at: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2590>. (in Russian)
20. Galvani M., Bachetti C. High-sensitivity troponin in emergency room practice: pros and cons. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018;19 Suppl 1:e68–e71. doi: 10.2459/JCM.0000000000000604
21. Jaffe A.S. The 10 commandments of troponin, with special reference to high sensitivity assays. *Heart*. 2011;97:940–946.
22. Chaulin A.M., Karslyan L.S., Bazyuk E.V. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologiya*. 2019;59(11):66–75. Available at: <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.11.414>. (in Russian)
23. Apple F.S., Collinson P.O.; IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem*. 2012;58(1):54–61. doi: 10.1373/clinchem.2011.165795
24. Apple F.S., Jaffe A.S., Collinson P.; International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Biochem*. 2015; 48(4–5):201–3. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.08.021
25. Reichlin T., Hochholzer W., Bassetti S. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 2009;361(9):858–67. doi: 10.1056/NEJMoa0900428
26. Chaulin A.M. Elevation Mechanisms and Diagnostic Consideration of Cardiac Troponins under Conditions Not Associated with Myocardial Infarction. Part 1. *Life (Basel)*. 2021;11(9):914. doi: 10.3390/life11090914
27. Chaulin A.M. Elevation Mechanisms and Diagnostic Consideration of Cardiac Troponins under Conditions Not Associated with Myocardial Infarction. Part 2. *Life (Basel)*. 2021;11(11):1175. doi: 10.3390/life11111175
28. Available at: <https://www.ifcc.org/media/478962/high-sensitivity-cardiac-troponin-i-and-t-assay-analytical-characteristics-designated-by-manufacturer-v042021.pdf>
29. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Cardiac troponins: Current data on the diagnostic value and analytical characteristics of new determination methods. *Cor Vasa*. 2021;63:486–493. doi: 10.33678/cor.2021.041
30. Mohebi R., Jackson L., McCarthy C.P. Relation of High-Sensitivity Cardiac Troponin I and Obstructive Coronary Artery Disease in Patients Without Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2022;173:16–24. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.03.001
31. Chaulin A.M., Abashina O.E., Duplyakov D.V. Pathophysiological mechanisms of cardiotoxicity in chemotherapeutic agents. *Russ. Open Med. J*. 2020;9(3):e0305. doi: 10.15275/rusomj.2020.0305
32. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2539. Available at: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2539>. (in Russian)

33. Hti Lar Seng N.S., Zeratston G., Pena O. Utility of Cardiac Troponins in Patients with Chronic Kidney Disease. *Cardiol Rev.* 2022. doi: 10.1097/CRD.0000000000000461
34. Bellia C., Lombardo M., Della-Morte D. Use of Troponin as a predictor for cardiovascular diseases in patients with type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Chim Acta.* 2020;507:54–61. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.007
35. Chaulin A., Duplyakov D. Modern ideas about the diagnostic significance and mechanisms of increasing the levels of cardiac troponins in arterial hypertension in human biological fluids. *Cardiology in Belarus.* 2022;14(1):80–94. doi: <https://doi.org/10.34883/Pl.2022.14.1.008>
36. Apple F.S., Jaffe A.S. Men are different than women: it's true for cardiac troponin too. *Clin Biochem.* 2014;47(10-11):867–8. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.06.008
37. Apple F.S., Panteghini M., Ravkilde J.; Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage of the IFCC. Quality specifications for B-type natriuretic peptide assays. *Clin Chem.* 2005;51(3):486–93. doi: 10.1373/clinchem.2004.044594
38. Punukollu G., Gowda R.M., Khan I.A. Elevated serum cardiac troponin I in rhabdomyolysis. *Int J Cardiol.* 2004;96(1):35–40. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.04.053
39. Li S.F., Zapata J., Tillem E. The prevalence of false-positive cardiac troponin I in ED patients with rhabdomyolysis. *Am J Emerg Med.* 2005;23(7):860–3. doi: 10.1016/j.ajem.2005.05.008
40. Apple F.S., Quist H.E., Doyle P.J. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem.* 2003;49(8):1331–6. doi: 10.1373/49.8.1331
41. Apple F.S., Ler R., Murakami M.M. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem.* 2012;58(11):1574–81. doi: 10.1373/clinchem.2012.192716
42. Saenger A.K., Beyrau R., Braun S. Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay. *Clin Chim Acta.* 2011;412(9-10):748–54. doi: 10.1016/j.cca.2010.12.034
43. Gore M.O., Seliger S.L., Defilippi C.R. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(14):1441–8. doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.032
44. Roffi M., Patrono C., Collet J.P.; ESC Scientific Document Group. 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). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320
45. Mueller-Hennessen M., Lindahl B., Giannitsis E.; TRAPID-AMI Investigators. Diagnostic and prognostic implications using age- and gender-specific cut-offs for high-sensitivity cardiac troponin T – Sub-analysis from the TRAPID-AMI study. *Int J Cardiol.* 2016;209:26–33. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.213
46. Rubini Giménez M., Twerenbold R., Boeddinghaus J. Clinical Effect of Sex-Specific Cutoff Values of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Suspected Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol.* 2016;1(8):912–920. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2882
47. McRae A., Graham M., Abedin T. Sex-specific, high-sensitivity cardiac troponin T cut-off concentrations for ruling out acute myocardial infarction with a single measurement. *CJEM.* 2019;21(1):26–33. doi: 10.1017/cem.2018.435
48. Shah A.S., Griffiths M., Lee K.K. High sensitivity cardiac troponin and the under-diagnosis of myocardial infarction in women: prospective cohort study. *BMJ.* 2015;350:g7873. doi: 10.1136/bmj.g7873
49. Novack V., Cutlip D.E., Jotkowitz A. Reduction in sex-based mortality difference with implementation of new cardiology guidelines. *Am J Med.* 2008;121(7):597–603.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.01.041
50. Trambas C., Pickering J.W., Than M. Impact of High-Sensitivity Troponin I Testing with Sex-Specific Cutoffs on the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem.* 2016;62(6):831–8. doi: 10.1373/clinchem.2015.252569
51. Everett B.M., Brooks M.M., Vlachos H.E.; BARI 2D Study Group. Sex Differences in Cardiac Troponin and the Risk of Death or Major Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(9):978–80. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.013
52. Lazzarino A.I., Hamer M., Gaze D. 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):1694–1701. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.070
53. Aengevaeren V.L., Baggish A.L., Chung E.H. Exercise-Induced Cardiac Troponin Elevations: From Underlying Mechanisms to Clinical Relevance. *Circulation.* 2021;144(24):1955–1972. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056208
54. Chaulin A.M., Duplyakova P.D., Duplyakov D.V. Circadian rhythms of cardiac troponins: mechanisms and clinical significance. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(35):4061. Available at: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4061>
55. Jan M.I., Khan R.A., Fozia, Ahmad I. C-Reactive Protein and High-Sensitive Cardiac Troponins Correlate with Oxidative Stress in Valvular Heart Disease Patients. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:5029853. doi: 10.1155/2022/5029853
56. Chaulin A.M. Phosphorylation and Fragmentation of the Cardiac Troponin T: Mechanisms, Role in Pathophysiology and Laboratory Diagnosis. *Int J Biomed.* 2021;11:250–259. doi: 10.21103/Article11(3)_RA2
57. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Arrhythmogenic effects of doxorubicin. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2020;9(3):69–80. Available at: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-3-69-80>. (in Russian)
58. Kong Z., Nie J., Lin H. Sex differences in release of cardiac troponin T after endurance exercise. *Biomarkers.* 2017;22(3-4):345–350. doi: 10.1080/1354750X.2016.1265007
59. Tiller N.B., Wheatley-Guy C.M., Fermoye C.C. Sex-specific Physiological Responses to Ultramarathon. *Med Sci Sports Exerc.* 2022. doi: 10.1249/MSS.0000000000002962
60. Schwarzenberger J.C., Sun L.S., Pesce M.A. Sex-based differences in serum cardiac troponin I, a specific marker for myocardial injury, after cardiac surgery. *Crit Care Med.* 2003;31(3):689–93. doi: 10.1097/01.CCM.0000055442.84685.4D
61. Mendelsohn M.E. Protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *Am J Cardiol.* 2002;89(12A):12E–17E; discussion 17E–18E. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02405-0
62. Stearns J.D., Dávila-Román V.G., Barzilai B. Prognostic value of troponin I levels for predicting adverse cardiovascular outcomes in postmenopausal women undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2009;108(3):719–26. doi: 10.1213/ane.0b013e318193fe73
63. Bergmann O., Bhardwaj R.D., Bernard S. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science.* 2009;324(5923):98–102. doi: 10.1126/science.1164680
64. White H.D. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(24):2406–8. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.029
65. Chaulin A.M. Main analytical characteristics of laboratory methods for the determination of cardiac troponins: a review from the historical and modern points of view. *Orv Hetil.* 2022;163(1):12–20. doi: 10.1556/650.2021.32296

66. Uçar H., Gür M., Kivrak A. High-sensitivity cardiac troponin T levels in newly diagnosed hypertensive patients with different left ventricle geometry. *Blood Press.* 2014;23(4):240–7. doi: 10.3109/08037051.2013.840429
67. Chaulin A.M. Updated information about methods of identification and diagnostic opportunities of cardiac troponins. *Riv Ital Della Med Lab.* 2021;17:154–164. doi: 10.23736/S1825-859X.21.00116-X
68. Neal R.C., Ferdinand K.C., Ycas J., Miller E. Relationship of ethnic origin, gender, and age to blood creatine kinase levels. *Am J Med.* 2009;122(1):73–8. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.08.033
69. Clifford S.M., Bunker A.M., Jacobsen J.R., Roberts W.L. Age and gender specific pediatric reference intervals for aldolase, amylase, ceruloplasmin, creatine kinase, pancreatic amylase, prealbumin, and uric acid. *Clin Chim Acta.* 2011;412(9–10):788–90. doi: 10.1016/j.cca.2011.01.011
70. Zaninotto M., Mion M.M., Novello E. Creatine-kinase MB mass: age and sex-associated reference limits in two different platforms that use the same method. *Clin Chim Acta.* 2009;401(1–2):162–4. doi: 10.1016/j.cca.2008.12.003