

## Высокочувствительные сердечные тропонины: циркадные ритмы

Чаулин А. М.<sup>1</sup>, Дупляков Д. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер». Самара;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. Самара, Россия

Высокочувствительные сердечные тропонины (hs-cTnI и hs-cTnT), безусловно, привнесли ряд положительных моментов в отношении диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний: ускорение диагностики острого инфаркта миокарда (ранние алгоритмы диагностики: 0-1 ч, 0-3 ч), и более раннее начало оптимального лечения, расширение диагностических и прогностических возможностей (раннее выявление повреждений миокарда при проведении химиотерапевтического лечения, при эндокардитах, миокардитах и других заболеваниях). Однако повышение чувствительности несколько уменьшило специфичность и создало необходимость более тщательной интерпретации повышенных уровней hs-cTnI и hs-cTnT при целом ряде нозологий, при которых в той или иной степени повреждаются кардиомиоциты. Кроме того, возникла необходимость введения референсных уровней hs-cTnI и hs-cTnT (99 перцентиля) с учетом гендерной принадлежности. В последнее время также появились сведения о циркадных (суточных) колебаниях уровней hs-cTnT и hs-cTnI. В статье подробно анализируются результаты клинических исследований,

обнаруживших циркадные ритмы hs-cTnI и hs-cTnT, обсуждаются возможные механизмы, лежащие в основе суточных изменений концентраций hs-cTnT и hs-cTnI.

**Ключевые слова:** сердечные тропонины, циркадные ритмы, высокочувствительные анализы, сердечно-сосудистые заболевания, острый инфаркт миокарда.

**Отношения и деятельность:** нет.

ISSN 1728-8800 (Print)  
ISSN 2619-0125 (Online)

Поступила 30/06-2020

Рецензия получена 01/08-2020

Принята к публикации 02/10-2020



**Для цитирования:** Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Высокочувствительные сердечные тропонины: циркадные ритмы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2639. doi:10.15829/1728-8800-2021-2639

### High-sensitivity cardiac troponins: circadian rhythms

Chaulin A. M.<sup>1</sup>, Duplyakov D. V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary. Samara; <sup>2</sup>Samara State Medical University. Samara, Russia

High-sensitivity cardiac troponins (hs-cTnI and hs-cTnT) contribute to a progression in the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases: acceleration of diagnosis of acute myocardial infarction (early diagnostic algorithms: 0-1 h, 0-3 h), and earlier initiation of optimal treatment, expansion of diagnostic and prognostic potential (earlier detection of myocardial damage during chemotherapy, endocarditis, myocarditis and other diseases). However, increased sensitivity slightly reduced the specificity and created the need for a more thorough interpretation of elevated levels of hs-cTnI and hs-cTnT in a number of pathologies that damage cardiomyocytes. In addition, there was a need to introduce reference levels of hs-cTnI and hs-cTnT (99 percentile), taking into account sex. Recently, there has also been information about circadian (diurnal) variations in hs-cTnT and hs-cTnI levels. We analyze in detail the results of clinical studies that found circadian changes in hs-cTnI and hs-cTnT. Possible mechanisms underlying these changes in hs-cTnT and hs-cTnI concentrations are discussed.

**Key words:** cardiac troponins, circadian rhythms, high-sensitivity analyzes, cardiovascular diseases, acute myocardial infarction.

**Relationships and Activities:** none.

Chaulin A. M.\* ORCID: 0000-0002-2712-0227, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

\*Corresponding author: aleksey-michailovich22976@gmail.com

**Received:** 30/06-2020

**Revision Received:** 01/08-2020

**Accepted:** 02/10-2020

**For citation:** Chaulin A. M., Duplyakov D. V. High-sensitivity cardiac troponins: circadian rhythms. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2639. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2639

АД — артериальное давление, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ESC — Европейское общество кардиологов, hs-cTnI и hs-cTnT — высокочувствительные сердечные тропонины I и T.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: aleksey-michailovich22976@gmail.com

[Чаулин А. М.\* — врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории, аспирант, ассистент кафедры гистологии и эмбриологии, ORCID: 0000-0002-2712-0227, Дупляков Д. В. — д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-6453-2976].

## Введение

На сегодняшний день кардиоспецифичные изоформы тропонинов, измеряемые высокочувствительными (high-sensitive) методами (hs-cTnI и hs-cTnT), являются наиболее предпочтительными биомаркерами для диагностики острого инфаркта миокарда (ОИМ) [1-3]. Тем не менее, с увеличением чувствительности (детектирующей способности) методов произошло некоторое падение специфичности hs-cTnI и hs-cTnT, что привело к изменению представлений об их диагностической и прогностической ценности в отношении сердечно-сосудистых (ССЗ) и других заболеваний. Ранее считалось, что сердечные тропонины являются строго внутриклеточными молекулами, а наличие их в биологических жидкостях рассматривалось как важный патологический признак (диагностический критерий) ОИМ, свидетельствующий о гибели кардиомиоцитов [4]. Однако с появлением новых высокочувствительных методов определения (hs-cTnI и hs-cTnT) данные представления претерпели изменения. Было показано, что современные высокочувствительные методы иммуноанализа позволяют определять сердечные тропонины абсолютно у всех здоровых индивидуумов не только в крови [3, 5], но и других биологических жидкостях, таких как моча [6], слюна [7-9].

Снижение специфичности выражается в том, что hs-cTnI и hs-cTnT могут повышаться при целом ряде других патологических состояний, в какой-то степени затрагивающих сердечно-сосудистую систему (ССС) (сепсис, миокардиты, хроническая почечная недостаточность (ХПН) и др.) (рисунок 1) [10-12], но преимущественно не связанных с ише-

мией поперечно-полосатой сердечной мышцы, что требует от врачей-клиницистов более внимательно-го подхода при интерпретации завышенных и пограничных результатов. Таким образом, hs-cTnI и hs-cTnT можно считать специфичными биомаркерами в отношении любого повреждения миокарда, но рассматривать их в качестве специфичных биомаркеров какого-либо конкретного типа повреждений миокарда, в т.ч. ишемического некроза сердечной мышцы (ОИМ), не стоит. Более того, уровни hs-cTnI и hs-cTnT могут повышаться в несколько раз даже, казалось бы, при безобидных состояниях, таких как физические нагрузки и психоэмоциональные стрессы [13, 14]. Следовательно, при постановке окончательного диагноза ОИМ ни в коем случае не следует полагаться только на результаты лабораторного исследования (рисунок 1).

Тем не менее, снижение специфичности не является таким уж выраженным недостатком, о чем свидетельствует тот факт, что современные высокочувствительные методы исследования стремительно набирают популярность. По данным недавнего исследования многие учреждения здравоохранения практически полностью перешли на использование новых методов (hs-cTnI и hs-cTnT) в рутинной клинической практике для диагностики ОИМ [15]. Использование высокочувствительных методов определения создает необходимость учета различных факторов, которые могут повлиять на результат исследования. К числу последних, как показали недавние исследования, относятся циркадные ритмы, влияние которых и возможные механизмы, лежащие в их основе, обсуждаются в данном обзоре.

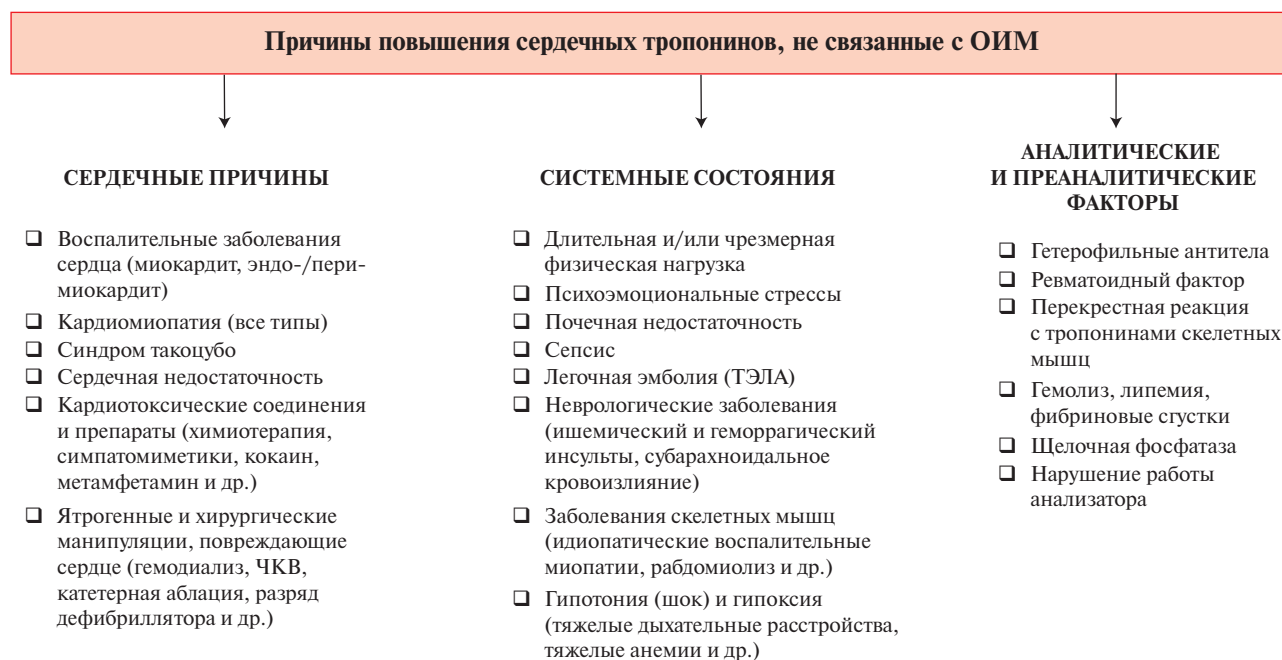


Рис. 1 Основные причины повышения концентрации hs-cTnI и hs-cTnT, помимо ОИМ, по [10] с изменениями и дополнениями.

Примечание: ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

### Циркадные ритмы сердечных тропонинов

Под циркадными (циркадианными, или суточными) ритмами понимаются циклические колебания интенсивности различного рода биологических процессов и функций организма, связанных со сменой дня и ночи. Наряду с биоритмами, определяющими выполнение функций организмом, например, ритм сна/бодрствования, колебания артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и др., существуют так называемые регуляторные биоритмы, в частности, суточные ритмы секреции гормонов [16, 17]. К настоящему моменту установлено, что большинство гормонов (регуляторов метаболизма) и метаболитов, на которые данные регуляторы оказывают свое влияние, имеют суточные вариации концентрации, что следует учитывать при проведении исследования (выборе момента взятия биоматериала) и интерпретации результатов исследования.

С появлением высокочувствительных методов определения сердечных тропонинов некоторыми исследователями было отмечено, что концентрация hs-cTnT в крови также может иметь суточный ритм [18–20]. Aakre KM, et al. [19] изучали еженедельные и 90-минутные биологические вариации уровней hs-cTnT (Roche Diagnostics) и hs-cTnI (Abbott Diagnostics) у пациентов, находящихся на гемодиализе по причине ХПН (n=19) и здоровых пациентов (n=20). Взятие крови у пациентов с ХПН проводилось в день, свободный от гемодиализа. Было обнаружено, что в течение 6-часового периода (от момента первого взятия крови в 8–30 ч утра до последнего взятия крови в 14–30 ч) концентрации hs-cTnT и hs-cTnI постепенно снижались.

В клиническом исследовании Klinkenberg LJ, et al. [20] провели стандартизованную оценку внутрисуточных, суточных и межнедельных биологических изменений уровней hs-cTnT (Roche Diagnostics). Для изучения данных циркадных вариаций концентрации hs-cTnT авторы провели 2 отдельных исследования. Объектом исследования служили пациенты с сахарным диабетом 2-го типа без острых ССЗ. В первом исследовании взятие крови у испытуемых (n=23) проводили через венозный катетер, установленный в передние локтевые вены за 5 мин до каждого стандартного приема пищи (завтрак — 8–30 ч, обед — 12–30 ч, ужин — 17–00 ч) и через 90 и 150 мин после каждого приема пищи. Таким образом, от каждого пациента было получено по 9 биопроб [20].

Во втором исследовании для оценки суточной вариации исследователи проводили почасовые измерения hs-cTnT у 7 пациентов, начиная с 8–30 ч утра (до завтрака) и заканчивая в 9–30 ч утра следующего дня. Таким образом, за данный период времени у каждого пациента было выполнено 25 измерений. Пациенты соблюдали стандартный распорядок дня

(режим питания и сна), а ночные взятия крови проводились без нарушения сна испытуемых. В соответствии с полученными результатами исследователи обнаружили, что концентрации hs-cTnT варьируют не случайно, а имеют определенные тенденции: максимальная концентрация отмечалась утром (8–30 ч), в течение дня происходило снижение уровня hs-cTnT до вечера (19–30 ч), после чего опять начинался плавный прирост. Так, концентрация hs-cTnT на момент времени 8–30 ч утра достоверно превышала вечерние показатели: медиана = 11,8 нг/л (межквартильный интервал: 9,3–15,2 нг/л) vs медианы = 8,6 нг/л (межквартильный интервал: 6,7–10,8 нг/л) (p<0,001). Подсчитано, что уровень hs-cTnT за этот промежуток времени снизился, в среднем, на 24% [20]. Примечательно, что подобная закономерность в виде постепенного снижения в течение дня ранее была отмечена для другого маркера (кардиального энзима) — креатинкиназы [21].

В другой работе Klinkenberg LJ, et al. [22] изучали циркадные ритмы hs-cTnT и hs-cTnI. Авторы обнаружили циркадные ритмы hs-cTnT, характеризующиеся более высокой концентрацией утром (~16,2 нг/л на 8–30 ч утра) и низкими показателями вечером (~12,1 на 19–30 ч вечера). Кроме того, у лиц с наивысшими концентрациями hs-cTnT наблюдалась наибольшая амплитуда суточных колебаний, о чем свидетельствует тесная корреляция между концентрацией hs-cTnT утром и диапазоном индивидуальных изменений значений hs-cTnT в течение 25-часового периода (r=0,70; p<0,001). Однако, в отличие от hs-cTnT, для hs-cTnI статистически значимых различий значений в течение суток выявлено не было.

Результаты, полученные в работе [22], хорошо согласуются с данными Linden N, et al, описавшими интересный клинический случай [23]. Значимые циркадные вариации концентрации hs-cTnT обнаружены у пожилой пациентки с выраженной ХПН (расчетная скорость клубочковой фильтрации = 14 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Определение hs-cTnT и hs-cTnI в крови осуществлялось ежедневно в течение 25 ч (с 8–30 ч утра предыдущего дня до 8–30 ч утра следующего дня). Исходная концентрация hs-cTnT у пациентки с ХПН (147,7 нг/л), в отличие от исходной концентрации hs-cTnI (10,3 нг/л) в >10 раз превышала значения 99-перцентиля здоровой популяции (14 нг/л). Уровни hs-cTnT в отличие от hs-cTnI на протяжении всего периода измерения были “хронически” повышены (в несколько раз превышали значения 99 перцентиля) (рисунок 2). Концентрации hs-cTnT у пациентки с ХПН демонстрировали суточный ритм и соответствовали косинусной модели по методу косинорной ритмометрии, разработанному Nelson W, et al. [24] (R<sup>2</sup>=0,90) с максимальным изменением концентрации в течение 24 ч — 50,9 нг/л. Напротив, уровни hs-cTnI остава-

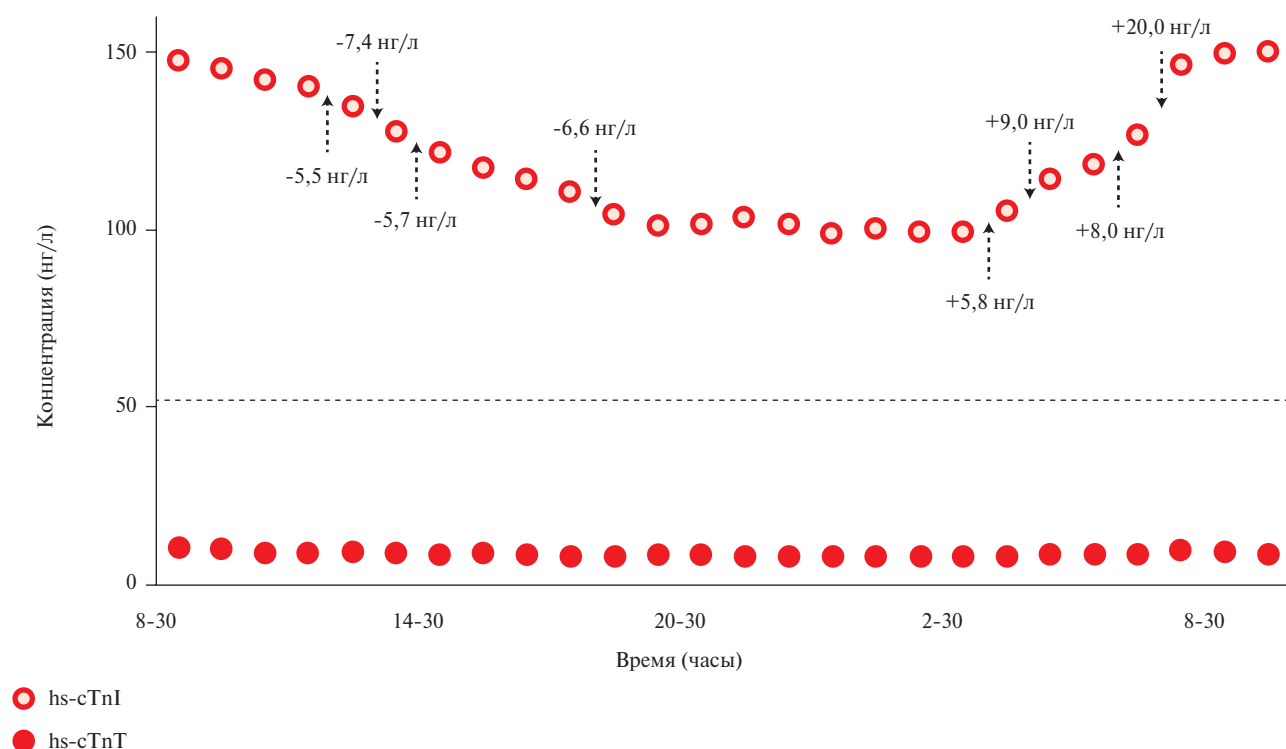


Рис. 2 Циркадные колебания концентраций hs-cTnT и hs-cTnI, по [23] с изменениями и дополнениями.

Примечание: на кривой концентрации hs-cTnT отмечены такие одночасовые изменения, которые превосходят 1-часовые дельта-изменения согласно рекомендованным ESC 1-часовым алгоритмам. Пунктирной линией отмечен уровень hs-cTnT (52 нг/л) для быстрого исключения диагноза ОИМ без подъема сегмента ST в соответствии с текущими, рекомендованными ESC диагностическими алгоритмами [2].

лись практически неизменными в течение долгого времени с максимальной разницей всего в 2,6 нг/л в течение суток и без визуального соответствия косинусной модели. Примечательно, что концентрация hs-cTnT превышала не только базовый уровень 99 перцентиля, что характерно для большинства пациентов с ХПН [25], но и дельта-изменения, используемые в современных 1- и 3-часовых алгоритмах диагностики ОИМ, разработанных экспертами Европейского общества кардиологов (ESC) [2, 26, 27]. В соответствии с данными алгоритмами, если при поступлении в стационар с подозрением на ОИМ уровень hs-cTnT (Roche diagnostics) составляет 52 нг/л, то пациенту ставится диагноз ОИМ и выполняется необходимый объем лечения по протоколу без проведения дополнительных серийных измерений. Кроме того, у этой пациентки 8 раз в день (особенно около полудня и ранним утром) были превышены 1-часовые дельта-изменения ( $>5$  нг/л), используемые в диагностике ОИМ ESC для данной тест системы. Таким образом, в отличие от результатов исследований Klinkenberg LJ, et al. [20, 22], данные этого исследования указывают на то, что естественные циркадные ритмы hs-cTnT могут непосредственно повлиять на точность диагностики ОИМ при использовании быстрых алгоритмов диагностики, рекомендуемых ESC [1, 2] (рисунок 2).

Несмотря на ряд полученных согласованных результатов, относительно существования циркадных ритмов уровней hs-cTnT, методы количественного определения hs-cTnI не позволяют зарегистрировать циркадные ритмы. Так, при исследовании уровней hs-cTnI с помощью трех методов анализа (Abbott Architect, Siemens Ultra, Beckman Accu) Wildi K, et al. [28] не удалось выявить достоверных различий в утренних и вечерних уровнях тропонина I у одних и тех же пациентов. В то же время, учитывая огромное разнообразие существующих методов определения hs-cTnI, наличие циркадных колебаний концентрации hs-cTnI при исследовании сыворотки крови другими методами иммунного анализа полностью исключить нельзя. Подтверждением служат результаты недавнего исследования по изучению циркадных ритмов hs-cTnI (Access hs-TnI) у здоровых субъектов ( $n=35$ ). В этой работе [29] циркадные ритмы hs-cTnI были подобны циркадным ритмам hs-cTnT: концентрация тропонина I имела пиковые показатели утром (между 8 и 9 часами) и постепенно уменьшалась в течение дня.

#### Возможные причины и механизмы формирования циркадных колебаний концентрации сердечных тропонинов

Выяснение причин и механизмов, лежащих в основе формирования циркадных колебаний



уровней сердечных тропонинов, является крайне важным, поскольку позволит окончательно установить, необходимо ли учитывать циркадные вариации концентраций данных кардиомаркеров в рутинной клинической практике?

В качестве возможного объяснения повышенных уровней предлагается рассмотреть связь между циркадными изменениями в физиологии ССС и системой гемостаза [30-35]. Например, советскими и зарубежными учеными еще >50 лет назад было установлено, что сразу после пробуждения у здоровых пациентов повышается температура тела и АД, а к вечеру, когда организм готовится ко сну, напротив, отмечается снижение данных параметров [30, 31]. Впоследствии циркадная ритмичность была также описана для ряда других показателей ССС и системы гемостаза: ЧСС, активности симпатической нервной системы, сосудистого сопротивления, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, активности ферментов коагуляционного гемостаза, агрегируемости тромбоцитов и активности системы фибринолиза [30-35]. Все вышеперечисленные компоненты проявляют пиковую активность в утренние часы, что необходимо нормальному здоровому индивидууму для поддержания оптимального периода бодрствования. Примечательно, что пиковая активность данных параметров также совпадает с максимальной концентрацией hs-cTnT в течение суток, что может свидетельствовать об их возможном влиянии на высвобождение сердечных тропонинов из клеток миокарда.

Царева Ю. О. и др. [17] сообщили о наличии циркадных ритмов тиреоидных гормонов и кортизола (у большинства пациентов утренние концентрации выше, чем в вечерние часы), что связано с более тяжелой клинической картиной ССЗ. Тиреоидные гормоны, как известно, потенцируют действие катехоламинов на сердце, увеличивая ЧСС. Повышение ЧСС, в свою очередь, приводит к укорочению периода расслабления миокарда (диастолы), в которую происходит кровенаполнение миокарда [36]. По некоторым данным ЧСС ассоциируется с уровнем сердечных тропонинов. Некоторые исследователи сообщили даже о наличии тесной корреляции между ЧСС и концентрацией тропонина Т [37]. Принимая во внимание результаты работы [17], в которой обнаружено, что утром концентрации кортизола выше, и исследование Lazzarino AI, et al. [13], где показано, что значения кортизола ассоциируются с уровнем hs-cTnT, можно предположить, что кортизол также является одним из важных факторов, вносящих вклад в циркадные (суточные) колебания концентрации hs-cTnT у пациентов. Кроме того, по некоторым данным циркадные колебания активности симпатoadrenalовой системы, гемокоагуляции и эндокринной системы совпадают с циркадными вари-

ациями размера некротического очага при ОИМ [38-40]. По данным ретроспективного исследования размер инфаркта зависит от времени суток: наибольший размер зоны ОИМ отмечается у пациентов, поступающих в утреннее время [38]. В другом исследовании Arroyo Úcar, et al. [39] пациенты в зависимости от времени поступления с симптомами ОИМ были поделены на две группы: 1) 0-12 ч; 2) 12-24 ч. Пациенты первой группы имели достоверно более высокую концентрацию сердечного тропонина I по сравнению со второй группой ( $70,85 \pm 16,38$  vs  $60,90 \pm 22,92$  нг/мл, соответственно ( $p=0,003$ ). А по данным многофакторного анализа начало ОИМ в промежуток времени 0-12 ч оказалось независимым предиктором размера зоны инфаркта (отношение шансов 1,133, 95% доверительный интервал: 1,012-1,267,  $p=0,01$ ) [39].

Неясной остается причина различий в существовании циркадных ритмов hs-cTnT и hs-cTnI. Хотя еще раз следует подчеркнуть, что ввиду большого разнообразия методов анализа тропонина I, отсутствие циркадных ритмов при исследовании несколькими методами (Abbott Architect, Siemens Ultra, Beckman Accu) [22, 23, 28], еще не повод считать, что это же самое будет характерно для других иммуноанализов. Необходимы дополнительные исследования, чтобы окончательно пролить свет на существование клинически значимых циркадных ритмов hs-cTnT и hs-cTnI.

## Заключение

Таким образом, по данным ряда недавно проведенных исследований для hs-cTnT характерны ритмические суточные колебания концентрации: максимальные значения отмечаются утром, после чего они постепенно снижаются в течение дня, а затем опять плавно повышаются до утренних показателей. По некоторым данным циркадные ритмы hs-cTnT могут оказывать значимое влияние на точность ранней диагностики (скрининга) ССЗ и даже диагностику ОИМ. Необходимы дополнительные исследования с использованием более крупных выборок для более точной оценки влияния циркадных ритмов hs-cTnT на быстрые алгоритмы диагностики ОИМ. Эти исследования позволяют окончательно решить, стоит ли дополнительно к гендерным особенностям 99-перцентиля вводить циркадные особенности 99-перцентиля и дельта-значения hs-cTnT в зависимости от времени поступления пациента. С другой стороны, данные о существовании циркадных ритмов hs-cTnI, носят пока несколько противоречивый характер, что, по-видимому, обусловлено значительным разнообразием высокочувствительных методов определения сердечного тропонина I.

Механизмы, лежащие в основе формирования циркадных колебаний концентрации сердеч-

ных тропонинов, носят сложный и комплексный характер, включая, изменения функционирования сердечно-сосудистой системы (повышение ЧСС, сосудистого сопротивления, АД), системы гемостаза (активности ферментов коагуляционного гемостаза, агрегируемости тромбоцитов и активности фибринолиза) и эндокринной системы (ренин-ан-

гиотензин-альдостероновой системы, активности щитовидной железы и коркового вещества надпочечников).

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

## Литература/References

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-69. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
2. 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). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315. doi:10.1714/2464.25804.
3. Chaulin AM, Duplyakov DV. Biomarkers of Acute Myocardial Infarction: Diagnostic and Prognostic Value. Part 1. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(3):75-84. (In Russ.) Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Часть 1. Клиническая практика. 2020;11(3):75-84. doi:10.17816/clinpract34284.
4. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000;21(18):1502-13. doi:10.1053/euhj.2000.2305.
5. Garcia-Osuna A, Gaze D, Grau-Agramunt M, et al. Ultrasensitive quantification of cardiac troponin I by a Single Molecule Counting method: analytical validation and biological features. *Clin Chim Acta*. 2018;486:224-31. doi:10.1016/j.cca.2018.08.015.
6. Pervan P, Svagusa T, Prkacin I, et al. Urine high sensitive Troponin I measuring in patients with hypertension. *Signa Vitae A Journal In Intensive Care And Emergency Medicine*. 2017;13(Suppl 3):62-4. doi:10.22514/SV133.062017.13.
7. Mirzaei-Dizgah I, Riahi E. Salivary high-sensitivity cardiac troponin T levels in patients with acute myocardial infarction. *Oral Diseases*. 2013;19(2):180-4. doi:10.1111/j.16010825.2012.01968.x.
8. Chaulin AM, Karslyan LS, Grigorieva EV, et al. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologiia*. 2019;59(11):66-75. (In Russ.) Чаулин А. М., Карслян Л. С., Григорьева Е. В. и др. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. Кардиология. 2019;59(11):66-75. doi:10.18087/cardio.2019.11.n414.
9. Chaulin AM, Duplyakova PD, Bikbaeva GR, et al. 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. (In Russ.) Чаулин А. М., Дуплякова П. Д., Бикбаева Г. Р., и др. Концентрация высокочувствительного тропонина I в ротовой жидкости у пациентов с острым инфарктом миокарда: пилотное исследование. Российский кардиологический журнал. 2020;25(12):3814. doi:10.15829/1560-4071-2020-3814.
10. Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 1. *Kardiologiia: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]*. 2019;7(2):13-23. (In Russ.) Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 1. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019;7(2):13-23. doi:10.24411/2309-1908-2019-12002.
11. Kontsevaya AV, Myrzamatova AO, Drapkina OM. Biomarkers in predicting cardiovascular risk: new prospects of troponin I. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2584. (In Russ.) Концевая А. В., Мырзаматова А. О., Драпкина О. М. Биомаркеры в прогнозировании сердечно-сосудистого риска: новые возможности тропонина I. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2584. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2584.
12. Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 2. *Kardiologiia: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]*. 2019;7(2):24-35. (In Russ.) Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 2. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019;7(2):24-35. doi:10.24411/2309-1908-2019-12003.
13. Lazzarino AI, Hamer M, Gaze D, et al. The association between cortisol response to mental stress and high sensitivity cardiac troponin T plasma concentration in healthy adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18):1694-701. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.070.
14. Richardson AJ, Leckie T, Watkins ER, et al. Post marathon cardiac troponin T is associated with relative exercise intensity. *J Sci Med Sport*. 2018;21(9):880-4. doi:10.1016/j.jsams.2018.02.005.
15. Anand A, Shah ASV, Beshiri A, et al. Global Adoption of High-Sensitivity Cardiac Troponins and the Universal Definition of Myocardial Infarction. *Clin Chem*. 2019;65(3):484-9. doi:10.1373/clinchem.2018.298059.
16. Mazzocchi G, Carughi S, Sperandio M, et al. Neuro-endocrine correlations of hypothalamic-pituitary-thyroid axis in healthy humans. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011;25(2):249-57.
17. Tsareva YuO, Mayskova EA, Fedotov EA, et al. Circadian rhythms of thyroid hormones in patients with ischemic heart disease, arterial hypertension, and atrial fibrillation. *Kardiologiia*. 2019;59(3S):23-9. (In Russ.) Царева Ю. О., Майскова Е. А., Федотов Э. А., и др. Циркадные ритмы тиреоидных гормонов у пациентов с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий. Кардиология. 2019;59(3S):23-9. doi:10.18087/cardio.2506.
18. Wu AH, Lu QA, Todd J, et al. Short- and long-term biological variation in cardiac troponin I measured with a high-sensitivity assay: implications for clinical practice. *Clin Chem*. 2009;55(1):52-8. doi:10.1373/clinchem.2008.107391.
19. Aakre KM, Røraas T, Petersen PH, et al. Weekly and 90-minute biological variations in cardiac troponin T and cardiac troponin I in hemodialysis patients and healthy controls. *Clin Chem*. 2014;60(6):838-47. doi:10.1373/clinchem.2013.216978.
20. Klinkenberg LJ, van Dijk JW, Tan FE, et al. Circulating cardiac troponin T exhibits a diurnal rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(17):1788-95. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.040.

21. Gutenbrunner C. Circadian variations of the serum creatine kinase level — a masking effect? *Chronobiol Int.* 2000;17(4):583-90. doi:10.1081/cbi-100101065.
22. Klinkenberg LJ, Wildi K, van der Linden N, et al. Diurnal Rhythm of Cardiac Troponin: Consequences for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem.* 2016;62(12):1602-11. doi:10.1373/clinchem.2016.257485.
23. van der Linden N, Cornelis T, Klinkenberg LJ, et al. Strong diurnal rhythm of troponin T, but not troponin I, in a patient with renal dysfunction. *Int J Cardiol.* 2016;221:287-8. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.268.
24. Nelson W, Tong YL, Lee JK, et al. Methods for cosinor-rhythmometry. *Chronobiologia.* 1979;6(4):305-23.
25. Dubin RF, Li Y, He J, 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:10.1186/1471236914229.
26. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med.* 2012;172(16):1211-8. doi:10.1001/archinternmed.2012.3698.
27. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Jaeger C, et al. One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Am J Med.* 2015;128(8):861-70.e4. doi:10.1016/j.amjmed.2015.01.046.
28. Wildi K, Singeisen H, Twerenbold R, et al. Circadian rhythm of cardiac troponin I and its clinical impact on the diagnostic accuracy for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2018;270:14-20. doi:10.1016/j.ijcard.2018.05.136.
29. Zaninotto M, Padoan A, Mion MM, et al. Short-term biological variation and diurnal rhythm of cardiac troponin I (Access hs-TnI) in healthy subjects. *Clin Chim Acta.* 2020;504:163-7. doi:10.1016/j.cca.2020.02.004.
30. Aschoff J. Circadian rhythms in man. *Science.* 1965;148(3676):1427-32. doi:10.1126/science.148.3676.1427.
31. Doskin VA, Lavrent'eva NA. Sutochnye ritmy i ikh rol' v fiziologii i patologii cheloveka [Circadian rhythms and their role in human physiology and pathology]. *Sov Med.* 1972;35(4):67-70.
32. Sato M, Matsuo T, Atmore H, Akashi M. Possible contribution of chronobiology to cardiovascular health. *Front Physiol.* 2014;4:409. doi:10.3389/fphys.2013.00409.
33. Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha-sympathetic vasoconstrictor activity. *New Engl J Med.* 1991;325(14):986-90. doi:10.1056/nejm199110033251402.
34. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, et al. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med.* 1987;316(24):1514-8. doi:10.1056/NEJM198706113162405.
35. Fearnley GR, Balmforth G, Fearnley E. Evidence of a diurnal fibrinolytic rhythm; with a simple method of measuring natural fibrinolysis. *Clin Sci.* 1957;16(4):645-50.
36. Chaulin AM, Duplyakov DV. MicroRNAs in Atrial Fibrillation: Pathophysiological Aspects and Potential Biomarkers. *International Journal of Biomedicine.* 2020;10(3):198-205. doi:10.21103/Article10(3)\_RA3.
37. Ben Yedder N, Roux JF, Paredes FA. Troponin elevation in supraventricular tachycardia: primary dependence on heart rate. *Can J Cardiol.* 2011;27(1):105-9. doi:10.1016/j.cjca.2010.12.004.
38. Suárez-Barrientos A, López-Romero P, Vivas D, et al. Circadian variations of infarct size in acute myocardial infarction. *Heart.* 2011;97(12):970-6. doi:10.1136/hrt.2010.212621.
39. Thornton SN. Overnight dehydration increases the risk of a morning infarct. *Heart.* 2011;97(16):1359; author reply 1359. doi:10.1136/heartjnl-2011-300325.
40. Arroyo Úcar E, Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P. Influencia de la variabilidad diurna en el tamaño del infarto agudo de miocardio [Influence of diurnal variation in the size of acute myocardial infarction]. *Med Intensiva.* 2012;36(1):11-4. doi:10.1016/j.medin.2011.07.002.