

И.А. Снимщикова, Н.А. Кабина, М.О. Плотникова, М.В. Киселева

ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ТЕТРАСПАНИНА CD9 В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»,
г. Орел, Российская Федерация

Резюме. В работе представлены перспективы изучения тетраспанина CD9 в патогенезе инфаркта миокарда. **Цель исследования.** Оценить *in vitro* спонтанную и стимулированную продукцию экзосомального тетраспанина CD9 в секрете клеточной культуры мононуклеарных фагоцитов и в сыворотке крови больных инфарктом миокарда и здоровых лиц. **Материалы и методы.** В исследование вошли 15 больных с инфарктом миокарда и 15 здоровых лиц. В экспериментальной части работы использовались мононуклеарные клетки периферической крови, полученные в градиенте плотности фиколл-верографина, для стимуляции которых применяли митоген, содержащий фитогемагглютинин, конканавалин А и липополисахарид. Спонтанную и стимулированную продукцию тетраспанина CD9 в клеточном секрете и сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора Human CD9 (Fine Test®, Китай) в соответствии с инструкцией производителя. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech (Россия). **Результаты исследования.** Больные инфарктом миокарда в сравнении со здоровыми лицами имели более низкую концентрацию тетраспанина CD9 в сыворотке крови и секрете клеточной культуры. У пациентов с Q-инфарктом миокарда сывороточный уровень тетраспанина CD9 был на 15-30% ниже показателей пациентов с не Q-инфарктом. Установлены статистически значимые корреляционные зависимости сывороточного тетраспанина CD9 с показателями уровня СОЭ, количества лейкоцитов периферической крови и концентрацией экзосомального CD9 секрета клеточной культуры мононуклеарных фагоцитов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, экзосомы, мононуклеарные фагоциты, тетраспанин, CD9

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Кабина Наталья Александровна

art53boss@mail.ru

Дата поступления: 01.09.2024

Образец цитирования: Снимщикова И.А., Кабина Н.А., Плотникова М.О., Киселева М.В. Перспективы изучения тетраспанина CD9 в патогенезе инфаркта миокарда. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2024, Том 21, № 3, с. 223–232, DOI: 10.22138/2500-0918-2024-21-3-223-232

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ЗССС) во всем мире в настоящее время приняли масштабы глобальной эпидемии, несущей значительное социально-экономическое бремя с высоким уровнем заболеваемости и смертности как в развитых, так и в развивающихся странах. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь за счет развития рентгенкардиодиагностики и эндоваскулярной хирургии, ежегодно от ЗССС в мире умирают свыше 17 миллионов человек [1], а по аналитическому прогнозу, к 2030 году этот показатель достигнет 25 миллионов [2]. Согласно статистическим данным, более 85% смертей от ЗССС вызваны ишемической болезнью сердца (ИБС) и инсультом [3].

Ввиду этого, сегодня ведется активный поиск информативных молекулярных маркеров оценки риска возникновения, развития и неблагоприятного течения ИБС. В настоящее время активно изуча-

ются структурные и функциональные изменения, лежащие в основе патогенеза инфаркта миокарда (ИМ), включая процессы, связанные с гибелью кардиомиоцитов, формированием миокардиального фиброза, дефектной аутофагией, метаболическими нарушениями, изменениями гомеостаза внеклеточного матрикса, нестабильностью атеросклеротических бляшек, экспрессией различных регуляторных молекул с выявлением связи полиморфизма кодирующих их генов [4, 5, 6].

Одним из новых направлений в выявлении биомаркеров, повышающих предиктивный потенциал диагностики острых форм ИБС, является изучение роли циркулирующих экзосом, обеспечивающих не только межклеточную коммуникацию, но и играющих важную роль в ангиогенезе, кардиопротекции и иммунной регуляции воспаления [7, 8].

Как известно, экзосомы представляют собой наноразмерные мембранные везикулы эндосомально-го происхождения, размером от 30 до 100 нм, которые секретируются практически всеми соматическими клетками (кардиомиоцитами, макрофагами, лимфоцитами и другими) во время физиологических и патологических процессов [9].

Экзосомы широко вовлечены в возникновение и развитие острого коронарного синдрома, сердечной недостаточности, ишемии миокарда и реперфузионного повреждения, а также атеросклероза и легочной гипертензии. В сердечно-сосудистой системе экзосомы, ассоциированные с эндотелиальными, гладкомышечными клетками сосудов, кардиомиоцитами и сердечными прогениторными клетками, переносят разнообразные биомолекулы, такие как белки, липиды, нуклеиновые кислоты и другие, специфичность которых определяется состоянием и функцией клетки-продуцента [7, 8, 10]. Кроме того, экзосомы принимают участие в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов через мРНК, а также защищают от деградации микроРНК, позволяя им стабильно функционировать в биологических жидкостях [11].

Разработка доступных методов оценки различных экзосом позволила сформулировать понятие о экзосомальном профиле и определить круг патологических состояний, при которых существенно нарушена их продукция и рецепция, что позволяет рассматривать экзосомы в качестве биомаркеров для прогнозирования и мониторинга ЗССС [12].

В настоящее время среди экзосомальных маркеров исследуются белки семейства тетраспанинов. По данным литературы, эти пептиды опосредуют не только биогенез экзосом и отбор их содержимого [13], но и взаимодействие с внутриклеточными сигнальными молекулами [14]. Объединяя большое количество регуляторных структурных компонентов (CD9, CD37, CD63, CD81, CD82 и других), тетраспанины регулируют многочисленные клеточные процессы, такие как клеточная адгезия, подвижность, пролиферация, дифференцировка, организация мембран, передача сигналов и так далее [13, 14, 15].

CD9 (также известный как TSPAN29 и Motility-Related Protein-1) является членом суперсемейства тетраспанинов. Обсуждается роль CD9 в патогенезе различных заболеваний, таких как вирусные и бактериальные инфекции, онкологические, аутоиммунные и другие [13, 15]. Вместе с тем, в доступной литературе имеются лишь единичные публикации, описывающие роль тетраспанина CD9 в патогенезе ишемической болезни сердца. В этой связи представляет интерес изучение роли экзосомального тетраспанина CD9 при инфаркте миокарда [8, 16].

Цель: оценить *in vitro* спонтанную и стимулированную продукцию экзосомального тетраспанина CD9 в секретоме клеточной культуры мононуклеарных фагоцитов и в сыворотке крови больных инфарктом миокарда и здоровых лиц.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 15 больных с инфарктом миокарда (Группа №1) и 15 условно-здоровых лиц (Группа №2), сопоставимых по возрасту и полу. Среди пациентов Группы №1 переднебоковая локализация ИМ встречалась у 6 пациентов, ИМ нижней стенки – у 4, ниже-боковой – у 2, передне-перегородочной – у 2 и передне-боковой – у 1 больного инфарктом миокарда. Появление патологического зубца Q на ЭКГ зафиксировано у 7 участников исследования с ИМ, подъем сегмента ST – у 5 пациентов Группы №1. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

В экспериментальной части работы использовались мононуклеарные клетки периферической крови, полученные из венозной крови больных и здоровых лиц, выделенные с использованием одно-

ступенчатого градиента плотности фиколл-верографина, плотностью 1,077–1,078 г/мл (ООО НПП «ПанЭко»).

Для получения фракции мононуклеарных фагоцитов крови (МНФК) использовали метод избирательной адгезии моноцитов к пластику [17].

Для изучения спонтанной продукции секрета выделенные клетки культивировали в лунках полистиролового культурального планшета в среде DMEM и инкубировали 24 часа при 37°C в CO₂-инкубаторе.

Для стимуляции МНФК применяли стерильный митоген, содержащий фитогемагглютинин (4мкг), конканавалин А (4 мкг) и липополисахарид (2 мкг) и инкубировали образцы 24 часа при 37°C в CO₂-инкубаторе.

Спонтанную и стимулированную продукцию тетраспанина CD9 в клеточном секрете и сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора Human CD9 (Fine Test®, Китай) в соответствии с инструкцией производителя.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ОГУ им.И.С.Тургенева» (Протокол № 31 от 27.06.2024).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v.4.5.0 (ООО «Статтех», Россия). Когорта количественных показателей проверялись на нормальность распределения данных с помощью критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от полученного результата использовалось описание с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD) – при нормальном распределении и медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3) – при отсутствии нормального распределения. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча; U-критерия Манна-Уитни использовался при распределении отличного от нормального. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей), с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении, отличном от нормального).

Результаты и обсуждение

Многочисленные исследования последних десятилетий позволили значительно расширить представление о воспалительном генезе ИМ, в патофизиологическом процессе которого индуцирующим фактором является массивная гибель кардиомиоцитов, высвобождающих многочисленные регуляторные молекулы, запускающие сложный сигнальный каскад, необходимый, с одной стороны, для репаративной регенерации тканей, с другой – стимулирующий формирование воспалительного фиброзного ремоделирования миокарда [18, 19]. Как известно, макрофаги играют решающую роль в прогрессировании и регрессии воспаления, среди которых макрофаги M1-фенотипа усугубляют воспаление миокарда. С другой стороны, экзосомы из гипоксических кардиомиоцитов подавляют воспалительные реакции посредством различных молекулярных механизмов, способствуя поляризации макрофагов в сторону M2, тем самым ослабляя вызванное гипоксией повреждение кардиомиоцитов [7, 19].

Одним из специфических маркеров экзосом является тетраспанин CD9, который также описан как противовоспалительный маркер макрофагов, с высоким уровнем экспрессии на макрофагах функционального типа M2 [13]. В связи с этим представляло интерес оценить секрецию тетраспанина CD9 в культуре МНФК и его сывороточную концентрацию у больных с ИМ и здоровых лиц.

На рисунке 1 представлены результаты оценки концентрации тетраспанина CD9 в сыворотке крови. Больные ИМ в сравнении со здоровыми лицами имели более низкую концентрацию тетраспанина CD9 ($p=0,001^*$; используемый метод: t-критерий Стьюдента), что может свидетельствовать о потенциальном нарушении межклеточной коммуникации и модуляции воспаления при ИМ. При этом, у 4 больных с ИМ показатели соответствовали значениям, полученным у здоровых лиц, что, вероятно, может быть связано как с физиологической гетерогенностью в данной группе лиц, так и с повышенной востребованностью для реализации противовоспалительного эффекта. При этом следует отметить, что у пациентов с Q-инфарктом миокарда сывороточный уровень тетраспанина CD9 был на 15-30% ниже показателей пациентов с не Q-инфарктом ($p=0,0058$), что, вероятно, обусловлено ре-

ализацией иммунорегуляторного и противовоспалительного действия экзосомального тетраспанина на фоне острого ишемического процесса, а низкие концентрации CD9 могут служить прогностическим маркером неблагоприятного течения ИМ. Вместе с тем, нам не удалось установить статистически значимых различий концентраций CD9 в сыворотке крови ($p = 0,910$) у пациентов группы №1 с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ.

Таблица 1
Клинико-лабораторная характеристика пациентов исследуемых групп
Table 1
Clinical and laboratory characteristics of patients of the research group

Параметр Parameter	Группа №1 (n=15) Group No. 1 (n=15)	Группа №2 (n=15) Group No. 2 (n=15)	P
Возраст, лет Age, years	50,07±7,54 (45,89–54,24)	50,80±5,57 (47,72–53,88)	0,764
Пол мужской/женский, n Gender: male/female, n	12/3	11/4	1,000
Общий холестерин (ммоль/л) Total cholesterol (mmol/l)	5,25 (4,87–7,41)	4,10 (3,80–4,40)	< 0,001*
Глюкоза (мкмоль/л) Glucose (μmol/l)	5,93 (5,50–7,60)	4,90 (4,80–5,25)	< 0,001*
Гемоглобин (г/л) Hemoglobin (g/l)	153,00 (137,00–157,00)	131,00 (127,00–140,50)	0,001*
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /l	11,20 (9,90–17,35)	5,60 (5,15–6,95)	< 0,001*
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	27,84±9,87 (21,21–34,48)	34,60±7,05 (30,70–38,50)	0,052
СОЭ (мм/час) ESR (mm/hour)	9,00 (7,50–17,00)	4,00 (3,50–8,00)	0,011*
Билирубин общий, мкмоль/л Total bilirubin, μmol/l	10,40±1,28 (9,69–11,11)	10,09±4,19 (7,68–12,51)	0,796
Белок общий, г/л Total protein, g/l	69,24±4,32 (66,85–71,64)	69,31±2,95 (67,52–71,09)	0,965

Примечание: данные представлены в виде $M \pm SD$ (95% ДИ) и Me (Q1–Q3); * – различия показателей статистически значимы, в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$)

Note: data are presented as $M \pm SD$ (95% TI) and Me (Q1–Q3); * – differences in indicators are statistically significant, compared to control ($p < 0,05$)

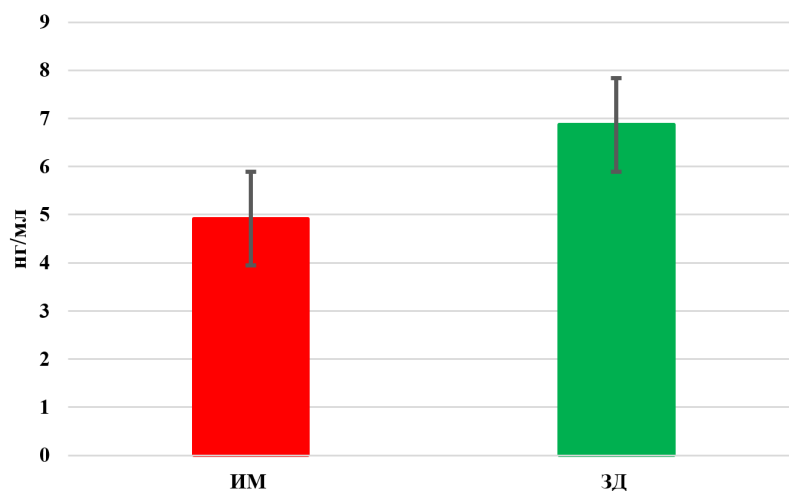


Рисунок 1. Концентрация тетраспанина CD9 в сыворотке крови

Примечание: ИМ – больные с инфарктом миокарда, ЗД здоровые лица

Figure 1. The concentration of CD9 tetraspanins in the blood serum

Note: ИМ – patients with myocardial infarction, ЗД – healthy individuals, нг/мл – ng/ml

Результаты оценки концентрации тетраспанина CD9 в секрете клеточной культуры МНФК больных и здоровых лиц приведены на рисунке 2. Как видно из представленных данных, больные с ИМ (Группа №1) имели более низкую базальную и митогенстимулированную секрецию тетраспанина CD9 в сравнении с результатами, полученными у пациентов Группы №2. При сопоставлении показателей спонтанной продукции CD9 нам не удалось выявить статистически значимых различий между пациентами двух групп ($p=0,060$; используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

Оценка результатов митогенстимулированной продукции CD9 в секрете МНФК (Рис. 2) показала статистически значимые различия между данными пациентов с ИМ и здоровых лиц ($p=0,017$; используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Вместе с тем, митогениндуцированный прайминг МНФК сопровождался усилением продукции тетраспанина CD9 у всех обследованных пациентов, что может свидетельствовать о противовоспалительной активации МНФК и иметь важное значение при репаративной регенерации тканей при воспалении.

Установлено, что пациенты группы №1 имели более широкий межквартильный размах значений CD9 после стимуляции его продукции в сравнении с результатами в группе №2.

Дополнительно у пациентов с ИМ был проведен корреляционный анализ взаимосвязи уровня тетраспанина CD9 в сыворотке крови и спонтанной и стимулированной концентраций тетраспанина в секрете клеточной культуры МНФК. Установлена умеренной тесноты прямая связь по шкале Чеддока ($r_{xy}=0,443$; $p=0,014$) уровней тетраспанина CD9 в сыворотке крови и базальной продукции секрета клеточной культуры мононуклеарных фагоцитов.

Отдельного внимания заслуживают данные о выявленной прямой корреляционной зависимости концентрации CD9 в сыворотке крови и его уровня в секрете после стимуляции клеток ($r_{xy}=0,655$; $p<0,001$), что косвенно подтверждает противовоспалительный потенциал МНФК.

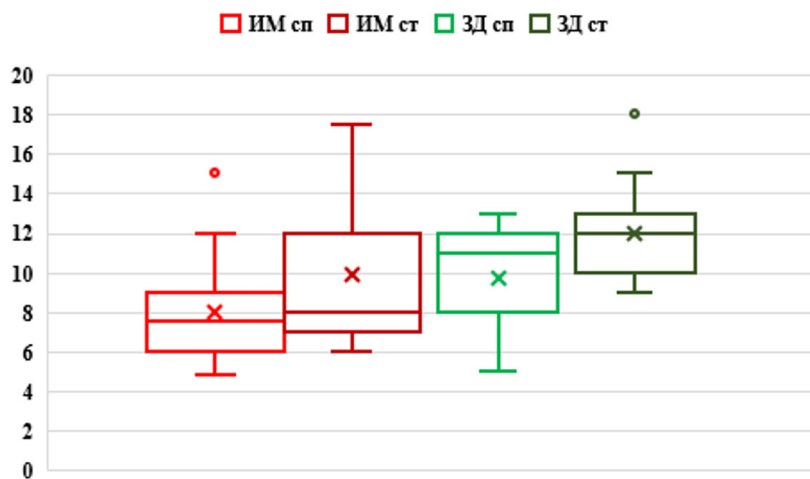


Рисунок 2. Уровень тетраспанина CD9 в секрете мононуклеарных фагоцитов крови (нг/мл)

Примечание: ИМ сп – спонтанная продукция секрета клеточной культуры МНФК пациентов с инфарктом миокарда, ИМ ст – стимулированная продукция секрета клеточной культуры МНФК пациентов с инфарктом миокарда, ЗД сп – спонтанная продукция секрета клеточной культуры МНФК здоровых лиц, ЗД ст – стимулированная продукция секрета клеточной культуры МНФК здоровых лиц

Figure 2. The level of tetraspanin CD9 in the secretome of mononuclear blood phagocytes (ng/ml)

Note: MI sp – spontaneous production of the secretome of the cell culture of mononuclear blood phagocytes from patients with myocardial infarction, MI sp – stimulated production of the secretome of the cell culture of mononuclear blood phagocytes from patients with myocardial infarction, HI sp – spontaneous production of the secretome of the cell culture of mononuclear blood phagocytes from healthy individuals, HI sp – stimulated production of the secretome of the cell culture of mononuclear blood phagocytes from healthy individuals

Учитывая, что воспалительный процесс при инфаркте миокарда сопровождается ускорением СОЭ и лейкоцитозом периферической крови [20], нами был проведен корреляционный анализ данных показателей с уровнем тетраспанина CD9 в сыворотке крови. Установлена статистически значимая от-

рицательная корреляционная связь с СОЭ ($\rho=-0,485$; $p=0,012$) и количеством лейкоцитов ($\rho=-0,413$; $p=0,023$), что позволяет рассматривать низкие уровни тетраспанина CD9 как один из критериев активности воспалительного процесса.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования демонстрируют важную роль экзосом в генезе воспаления и патогенезе ИМ и позволяют рассматривать везикулы как потенциальные диагностические биомаркеры.

Лучшее понимание того, как экзосомы опосредуют взаимодействия основных клеточных игроков воспаления, откроет новые горизонты для разработки терапевтических стратегий, направленных на улучшение регенерации миокарда и восстановление сердечной функции после ишемического повреждения.

Вместе с тем, следует отметить некоторые ограничения нашего исследования. Во-первых, в нашу работу была включена небольшая когорта пациентов, и мы планируем увеличить выборку при продолжении исследования. Во-вторых, нами были изучены особенности концентрации в сыворотке крови, базальной и индуцированной продукции лишь экзосомального маркера CD9, что является недостаточным для формирования полного понимания экзосомального профиля больных ИМ.

Благодарности

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «ОГУ им. И.С.Тургенева» в рамках государственного задания №075-00196-24-02 на 2024 год и на плановый период 2025 и 2026 годов от 01.04.2024 г., проект № FSGN-2024-0007 (1023110800218-7-3.2.4;3.1.3;2.6.1)

ЛИТЕРАТУРА

1. Неинфекционные заболевания. Текст: электронный. ВОЗ: сайт. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> (дата обращения: 30.08.2024)
2. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., Benjamin E.J., Berry J.D., Borden W.B., Bravata D.M., Dai S., Ford E.S., Fox C.S., Franco S., Fullerton H.J., Gillespie C., Hailpern S.M., Heit J.A., Howard V.J., Huffman M.D., Kissela B.M., Kittner S.J., Lackland D.T., Lichtman J.H., Lisabeth L.D., Magid D., Marcus G.M., Marelli A., Matchar D.B., McGuire D.K., Mohler E.R., Moy C.S., Mussolino M.E., Nichol G., Paynter N.P., Schreiner P.J., Sorlie P.D., Stein J., Turan T.N., Virani S.S., Wong N.D., Woo D., Turner M.B.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 127(1):e6-e245. doi:10.1161/CIR.0b013e31828124ad.
3. Демографический ежегодник России. 2023: Стат.сб. Росстат. М., 2023; 256.
4. Schirone L., Forte M., Palmerio S., Yee D., Nocella C., Angelini F., Pagano F., Schiavon S., Bordin A., Carrizzo A., Vecchione C., Valenti V., Chimenti I., De Falco E., Sciarretta S., Frati G. A Review of the Molecular Mechanisms Underlying the Development and Progression of Cardiac Remodeling. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017:3920195. doi:10.1155/2017/3920195.
5. Kirkman D.L., Robinson A.T., Rossman M.J., Seals D.R., Edwards D.G. Mitochondrial contributions to vascular endothelial dysfunction, arterial stiffness, and cardiovascular diseases; *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2021; 320(5):2080-2100. doi:10.1152/ajpheart.00917.2020.
6. Снимщикова И.А., Плотникова М.О. Роль морфогенных белков WNT-сигнального пути при ишемической болезни сердца. *Медицинская иммунология*. 2023; 25(4):985-990. doi:10.15789/1563-0625-ROM-2835.
7. Lin Q., He P., Tao J., Peng J. Role of Exosomes in Cardiovascular Diseases. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2024; 25(6):222. doi:10.31083/j.rcm2506222.
8. Jiang W., Wang M.; New insights into the immunomodulatory role of exosomes in cardiovascular disease. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2019; 20(3):153-160. doi:10.31083/j.rcm.2019.03.528.
9. Henning R.J. Cardiovascular Exosomes and MicroRNAs in Cardiovascular Physiology and Pathophysiology. *J. of Cardiovasc. Trans. Res*. 2021; 14:195-212. doi:10.1007/s12265-020-10040-5.
10. Moreira-Costa L., Barros A.S., Lourenço A.P., Leite-Moreira A.F., Nogueira-Ferreira R., Thongboonkerd V., Vitorino R. Exosome-Derived Mediators as Potential Biomarkers for Cardiovascular

Diseases: A Network Approach. *Proteomes*. 2021; 9(1):8. doi:10.3390/proteomes9010008.

11. Zheng D., Huo M., Li B., Wang W., Piao H., Wang Y., Zhu Z., Li D., Wang T., Liu K. The Role of Exosomes and Exosomal MicroRNA in Cardiovascular Disease. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 8:616161. doi:10.3389/fcell.2020.616161.

12. Zamani P., Fereydouni N., Butler A.E., Navashenaq J.G., Sahebkar A. The therapeutic and diagnostic role of exosomes in cardiovascular diseases. *Trends Cardiovasc Med*. 2019; 29(6):313-323. doi:10.1016/j.tcm.2018.10.010.

13. Brosseau C., Colas L., Magnan A., Brouard S. CD9 Tetraspanin: A New Pathway for the Regulation of Inflammation? *Front. Immunol*. 2018; 9:2316. doi:10.3389/fimmu.2018.0231.

14. Ondrušek R., Kvokačková B., Kryštofová K., Brychtová S., Souček K., Bouchal J. Prognostic value and multifaceted roles of tetraspanin CD9 in cancer. *Front Oncol*. 2023; 13:1140738. doi:10.3389/fonc.2023.1140738.

15. Erovic B.M., Pammer J., Hollemann D., Woegerbauer M., Geleff S., Fischer M.B., Burian M., Frommlet F., Neuchrist C. Motility-related protein-1/CD9 expression in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2003; 25(10):848-57. doi:10.1002/hed.10306.

16. Rentea I., Purcarea V., Lacramioara L., Tita A., Ivan L.-E., Neagu O., Bosa M., Ceausu Z., Ceausu M. The variability of C9 expression in ischemic-necrotic lesions of human myocardium. *Romanian Journal of Legal Medicine*. 2017; 25(4):325-330. doi:10.4323/rjlm.2017.325.

17. Халилов М.А., Снимщикова И.А., Лялюхина Е.И. Роль факторов врожденного иммунитета в патогенезе и диагностике воспалительных заболеваний кожи. *Вестник новых медицинских технологий*. 2009; 16(4):174-176.

18. Matter M.A., Paneni F., Libby P., Frantz S., Stähli B.E., Templin C., Mengozzi A., Wang Y.J., Kündig T.M., Räber L., Ruschitzka F., Matter C.M. Inflammation in acute myocardial infarction: the good, the bad and the ugly. *Eur Heart J*. 2024; 45(2):89-103. doi:10.1093/eurheartj/ehad486.

19. Liu Y., Wang M., Yu Y., Li C., Zhang C. Advances in the study of exosomes derived from mesenchymal stem cells and cardiac cells for the treatment of myocardial infarction. *Cell Commun Signal*. 2023; 21:202. doi:10.1186/s12964-023-01227-9.

20. Asani V., Ismani E., Demiri F., Sejfuli Y., Ademi V. I. Deviation of the leucocyte formula in patients with STEMI. *The Pharma Innovation Journal* 2021; 10(8):07-09.

Авторы

Снимщикова Ирина Анатольевна

Д.м.н., профессор, директор Медицинского института, заведующая кафедрой иммунологии и специализированных клинических дисциплин
snimshikova@mail.ru

Кабина Наталья Александровна

Старший преподаватель кафедры фармакологии, клинической фармакологии и фармации
apt53boss@mail.ru

Плотникова Мария Олеговна

К.м.н., доцент кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин
mplotnikova@mail.ru

Киселева Марина Владимировна

Аспирант кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин
kafedraimmunologii@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Орловский государственный университет имени И.С.Тургенева» (ФГБОУ ВО «ОГУ им. И.С.Тургенева») Орел, Российская Федерация

PROSPECTS FOR STUDYING CD9 TETRASPANIN IN THE PATHOGENESIS OF MYOCARDIAL INFARCTION

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
«Orel State University named after I.S. Turgenev» Orel, Russian Federation

Abstract. The paper presents the prospects for studying tetraspanin CD9 in the pathogenesis of myocardial infarction. **The aim of the study** was to evaluate in vitro spontaneous and stimulated production of exosomal tetraspanin CD9 in the cell culture secretome of mononuclear phagocytes and in the blood serum of patients with myocardial infarction and healthy individuals. **Materials and methods.** The study included 15 patients with myocardial infarction and 15 healthy individuals. In the experimental part of the work, peripheral blood mononuclear cells obtained in the ficoll-verografin density gradient were used, for the stimulation of which a mitogen containing phytohemagglutinin, concanavalin A and lipopolysaccharide were used. Spontaneous and stimulated production of tetraspanin CD9 in the cellular secretome and blood serum was determined by enzyme immunoassay using the Human CD9 kit (Fine Test®, China) in accordance with the manufacturer's instructions. The statistical analysis was carried out using the StatTech program. **Results.** It was found that patients with myocardial infarction, compared with healthy individuals, had a lower concentration of tetraspanin CD9 in blood serum and secretome of cell culture. In patients with Q-myocardial infarction, the serum level of tetraspanin CD9 was 15-30% lower than in patients with non-Q-infarction. Statistically significant correlations of serum tetraspanin CD9 with indicators of ESR, peripheral blood leukocytes and the level of exosomal CD9 secretome of mononuclear phagocyte cell culture were established.

Keywords: myocardial infarction, exosomes, mononuclear phagocytes, tetraspanin, CD9

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Natal'ia A. Kabina

apt53boss@mail.ru

Received: 01.09.2024

For citation: Snimshchikova I.A., abina N.A., Plotnikova M.O., Kiseleva M.V. Prospects for studying CD9 tetraspanin in the pathogenesis of myocardial infarction. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2024, Vol. 21, no. 3, pp. 223–232. DOI: 10.22138/2500-0918-2024-21-3-223-232 (In Russ)

REFERENCES

1. Non-communicable diseases. Text: electronic. WHO: website. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> (date of application: 30.08.2024)
2. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., Benjamin E.J., Berry J.D., Borden W.B., Bravata D.M., Dai S., Ford E.S., Fox C.S., Franco S., Fullerton H.J., Gillespie C., Hailpern S.M., Heit J.A., Howard V.J., Huffman M.D., Kissela B.M., Kittner S.J., Lackland D.T., Lichtman J.H., Lisabeth L.D., Magid D., Marcus G.M., Marelli A., Matchar D.B., McGuire D.K., Mohler E.R., Moy C.S., Mussolino M.E., Nichol G., Paynter N.P., Schreiner P.J., Sorlie P.D., Stein J., Turan T.N., Virani S.S., Wong N.D., Woo D., Turner M.B.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 127(1):e6-e245. doi:10.1161/CIR.0b013e31828124ad.
3. Demographic Yearbook of Russia [Demograficheskij ezhegodnik Rossii]. 2023: Statistical collection. Rosstat. M., 2023; 256. (In Russ).
4. Schirone L., Forte M., Palmerio S., Yee D., Nocella C., Angelini F., Pagano F., Schiavon S., Bordin A., Carrizzo A., Vecchione C., Valenti V., Chimenti I., De Falco E., Sciarretta S., Frati G. A Review of the Molecular Mechanisms Underlying the Development and Progression of Cardiac Remodeling. *Oxid Med*

Cell Longev. 2017; 2017:3920195. doi:10.1155/2017/3920195.

5. Kirkman D.L., Robinson A.T., Rossman M.J., Seals D.R., Edwards D.G. Mitochondrial contributions to vascular endothelial dysfunction, arterial stiffness, and cardiovascular diseases; American journal of physiology. Heart and circulatory physiology. 2021; 320(5):2080-2100. doi:10.1152/ajpheart.00917.2020.

6. Snimshchikova I.A., Plotnikova M.O. The role of morphogenic proteins of the WNT signaling pathway in coronary heart disease [Rol' morfogennyh belkov WNT-signal'nogo puti pri ishemicheskoy bolezni serdca]. Medical immunology=Medicinskaja immunologija. 2023; 25(4):985-990. (In Russ). doi:10.15789/1563-0625-ROM-2835.

7. Lin Q., He P., Tao J., Peng J. Role of Exosomes in Cardiovascular Diseases. Rev. Cardiovasc. Med. 2024; 25(6):222. doi:10.31083/j.rcm2506222.

8. Jiang W., Wang M.; New insights into the immunomodulatory role of exosomes in cardiovascular disease. Rev. Cardiovasc. Med. 2019; 20(3):153-160. doi:10.31083/j.rcm.2019.03.528.

9. Henning R.J. Cardiovascular Exosomes and MicroRNAs in Cardiovascular Physiology and Pathophysiology. J. of Cardiovasc. Trans. Res. 2021; 14:195-212. doi:10.1007/s12265-020-10040-5.

10. Moreira-Costa L., Barros A.S., Lourenço A.P., Leite-Moreira A.F., Nogueira-Ferreira R., Thongboonkerd V., Vitorino R. Exosome-Derived Mediators as Potential Biomarkers for Cardiovascular Diseases: A Network Approach. Proteomes. 2021; 9(1):8. doi:10.3390/proteomes9010008.

11. Zheng D., Huo M., Li B., Wang W., Piao H., Wang Y., Zhu Z., Li D., Wang T., Liu K. The Role of Exosomes and Exosomal MicroRNA in Cardiovascular Disease. Front Cell Dev Biol. 2021; 8:616161. doi:10.3389/fcell.2020.616161.

12. Zamani P., Fereydouni N., Butler A.E., Navashenaq J.G., Sahebkar A. The therapeutic and diagnostic role of exosomes in cardiovascular diseases. Trends Cardiovasc Med. 2019; 29(6):313-323. doi:10.1016/j.tcm.2018.10.010.

13. Brosseau C., Colas L., Magnan A., Brouard S. CD9 Tetraspanin: A New Pathway for the Regulation of Inflammation? Front. Immunol. 2018; 9:2316. doi:10.3389/fimmu.2018.0231.

14. Ondrušek R., Kvokačková B., Kryštofová K., Brychtová S., Souček K., Bouchal J. Prognostic value and multifaceted roles of tetraspanin CD9 in cancer. Front Oncol. 2023; 13:1140738. doi:10.3389/fonc.2023.1140738.

15. Erovc B.M., Pammer J., Hollemann D., Woegerbauer M., Geleff S., Fischer M.B., Burian M., Frommlet F., Neuchrist C. Motility-related protein-1/CD9 expression in head and neck squamous cell carcinoma. Head Neck. 2003; 25(10):848-57. doi:10.1002/hed.10306.

16. Rentea I., Purcarea V., Lacramioara L., Tita A., Ivan L.-E., Neagu O., Bosa M., Ceausu Z., Ceausu M. The variability of C9 expression in ischemic-necrotic lesions of human myocardium. Romanian Journal of Legal Medicine. 2017; 25(4):325-330. doi:10.4323/rjlm.2017.325.

17. Khalilov M.A., Snimshchikova I.A., Lyalyukhina E.I. The role of factors of innate immunity in the pathogenesis and diagnosis of inflammatory skin diseases [Rol' faktorov vrozhdennogo immuniteta v patogeneze i diagnostike vospalitel'nyh zabolevanij kozhi]. Bulletin of new medical technologies=Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2009; 16(4):174-176. (In Russ).

18. Matter M.A., Paneni F., Libby P., Frantz S., Stähli B.E., Templin C., Mengozzi A., Wang Y.J., Kündig T.M., Räber L., Ruschitzka F., Matter C.M. Inflammation in acute myocardial infarction: the good, the bad and the ugly. Eur Heart J. 2024; 45(2):89-103. doi:10.1093/eurheartj/ehad486.

19. Liu Y., Wang M., Yu Y., Li C., Zhang C. Advances in the study of exosomes derived from mesenchymal stem cells and cardiac cells for the treatment of myocardial infarction. Cell Commun Signal. 2023; 21:202. doi:10.1186/s12964-023-01227-9.

20. Asani V., Ismani E., Demiri F., Sejfuli Y., Ademi V. I. Deviation of the leucocyte formula in patients with STEMI. The Pharma Innovation Journal. 2021; 10(8):07-09.

Authors

Irina A. Snimshchikova
DM, Professor, Director (Medical Institute)
snimshikova@mail.ru

Natal'ia A. Kabina
Senior Lecturer (Medical Institute)
apt53boss@mail.ru

Mariia O. Plotnikova
PhD, Leading Researcher (Laboratory of Molecular, Translational and Digital Cardioimmunology)
moplotnikova@mail.ru

Marina V. Kiseleva
Post-graduate Student (Medical Institute)
kafedraimmunologii@mail.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Orel State University named after I.S. Turgenev» (Orel State University)
Orel, Russian Federation