

CD63 И CD81 ПРИ ИНФАРКТА МИОКАРДА
CD63 AND CD81 IN MYOCARDIAL INFARCTION

10.46235/1028-7221-17211-ETT

**ЭКЗОСОМАЛЬНЫЕ ТЕТРАСПАНИНЫ: РОЛЬ CD63 И CD81 В
ПАТОГЕНЕЗЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА**

Ревякина М. О. ¹,
Кабина Н. А. ¹

¹ ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени
И.С.Тургенева», ул. Комсомольская, г. Орёл, Россия.

**EXOSOMAL TETRASPANINS: THE ROLE OF CD63 AND CD81 IN THE
PATHOGENESIS OF MYOCARDIAL INFARCTION**

Reviakina M. O. ^a,
Kabina N. A. ^a

^a FSBEI of HE "Orel State University named after I.S. Turgenev ",
Komsomolskaya street, Orel, Russia.

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться одной из основных глобальных проблем мировой системы здравоохранения, с сохраняющимся стабильно высоким уровнем распространенности и смертности. В патогенезе и прогрессировании кардиоваскулярных заболеваний решающую роль играют сложные межклеточные коммуникации, поддерживаемые циркулирующими экзосомами, признанными важными участниками иммунопатогенеза атеросклероза и ишемической болезни сердца. Учитывая, что тетраспанины (CD63 и CD81) получили широкое признание в качестве экзосомальных маркеров, **целью** нашего исследования стало определение и оценка динамики сывороточной продукции экзосомальных тетраспанинов CD63 и CD81 в первые и седьмые сутки течения острого инфаркта миокарда. **Материалы и методы.** В проводимое исследование вошли 40 пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) в возрасте $54,29 \pm 5,45$ лет и 10 условно-здоровых субъектов, сопоставимых по возрасту и полу. **Результаты исследования.** При ОИМ выявлено два типа динамики тетраспаниновой продукции при остром ишемическом процессе в миокарде. Первый тип, характеризующийся исходно низкими значениями тетраспанина CD63, по сравнению со здоровыми лицами, и сопровождающийся увеличением выработки/высвобождения экзосомального CD63 на 7 сутки; второй тип – с более высокими значениями CD63, превышающими показатели здоровых лиц в первые сутки патологического процесса со снижением их концентрации к 7 суткам ОИМ. Проведенный нами корреляционный анализ тетраспанина CD63 позволил установить связи с возрастом, уровнем холестерина, ЛПНП, триглицеридов, а также с числом тромбоцитов и лейкоцитов. Уровень CD81 у пациентов с ОИМ сыворотке крови был достоверно ниже, чем у здоровых лиц. Установлены особенности динамики продукции, позволившие нам классифицировать пациентов по типам: 1 тип - с возрастанием концентрации экзосомального CD81 в сыворотке и последующим достижением целевого уровня тетраспанина,

характерного для здоровых лиц; 2 тип - со снижением концентрации по сравнению с исходным уровнем, что сочеталось с более высокой частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Проведенный корреляционный анализ сывороточного CD81 позволил установить корреляционные связи с уровнем лейкоцитов и скоростью оседания эритроцитов, и степенью ожирения. **Выводы.** Экзосомальный профиль циркулирующих тетраспанинов CD63 и CD81 у лиц с ОИМ отличается по своим количественным характеристикам от здоровых субъектов, а также характеризуется различными типами динамики тетраспаниновой продукции в течение первой недели госпитального периода инфаркта миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, экзосомы, CD63, CD81, тетраспанины.

Abstract

Cardiovascular diseases are one of the major global health problems with high prevalence and mortality rates. Complex intercellular communications supported by circulating exosomes, recognized as important participants in the immunopathogenesis of atherosclerosis and coronary heart disease, play a crucial role in the pathogenesis and progression of cardiovascular diseases. Considering that tetraspanins (CD63 and CD81) are widely recognized as exosomal markers, the **purpose** of our study was to determine and evaluate the dynamics of serum production of exosomal tetraspanins CD63 and CD81 on 1 and 7th days of acute myocardial infarction. **Materials and methods.** The study included 40 patients with acute myocardial infarction (AMI) aged 54.29 ± 5.45 years and 10 healthy ones, age and gender matched. **Research results.** AMI revealed two types of dynamics of tetraspanin production in acute ischemic process in the myocardium. Type 1 is characterized by initially low values of tetraspanin CD63, compared to healthy individuals, and is accompanied by an increase in the production/release of exosomal CD63 on day 7; type 2 is with higher CD63 values, exceeding those of healthy individuals on day 1 of the pathological process with AMI decrease in their concentration by day 7. Our correlation analysis of tetraspanin CD63 allowed us to establish links with age, cholesterol, LDL, triglycerides and the number of platelets and leukocytes. The CD81 level in patients with AMI in the blood serum was significantly lower than in healthy individuals. The identified features of the production dynamics allowed us to classify patients by types: 1 - with an increase in serum exosomal CD81 and subsequent achievement of the target tetraspanin level typical for healthy individuals; 2 - with a decrease in concentration compared to the initial level, combined with a higher frequency of adverse cardiovascular events. The correlation analysis of serum CD81 allowed us to establish correlations with the level of leukocytes and erythrocyte sedimentation rate and obesity degree. **Conclusions.** The exosomal profile of circulating CD63 and CD81 in individuals with AMI differs in its quantitative characteristics from healthy subjects, and

characterized by different types of dynamics of tetraspanin production during the first week of myocardial infarction.

Keywords: myocardial infarction, ischemic heart disease, exosomes, CD63, CD81, tetraspanins.

1 **1 Введение**

2 Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться одной
3 из основных глобальных проблем здравоохранения, несмотря на значительные
4 достижения науки в области их лечения и профилактики [3, 12]. Согласно
5 прогнозам, ожидается увеличение глобальной распространенности этих
6 заболеваний на 90,0% и смертности от них — на 73,4% на период с 2025 по
7 2050 год [3, 12]. Основными факторами риска прогнозируемого увеличения
8 смертности и инвалидизации, помимо социальных причин, называются
9 связанные с атеросклеротическими поражениями сосудов ишемическая
10 болезнь сердца, инсульт и гипертония [3]. В патогенезе и прогрессировании
11 ССЗ решающую роль играют сложные коммуникации между
12 эндотелиальными, гладкомышечными, иммунными клетками,
13 кардиомиоцитами и фибробластами. Эти межклеточные взаимодействия
14 обеспечиваются разнообразными механизмами, одним из которых является
15 паракринная передача сигнала, опосредованная внеклеточными везикулами. В
16 связи с этим в настоящее время привлекает внимание изучение
17 циркулирующих экзосом в качестве медиаторов активации воспалительных
18 реакций и доставки биологически активных молекул при модуляции фенотипа
19 клеток [4, 8]. Известно о роли внеклеточных везикул в генезе атеросклероза,
20 ишемической болезни сердца и острого инфаркта миокарда [5, 6, 7, 9], однако
21 в экспериментах выявляются разнообразные и часто противоречивые
22 биологические эффекты экзосом, что обуславливает актуальность дальнейших
23 исследований в этой области.

24 К экзосомам относят подгруппу внеклеточных везикул,
25 характеризующихся размерами от 30 до 150 нм, включающих в себя
26 обширный и разнообразный перечень биомолекул - белков, липидов,
27 нуклеиновых кислот, состав которых определяется видом и физиологическим
28 состоянием клеток различного происхождения [6]. Кроме того, тетраспанины
29 (CD9, CD 63 и CD81) получили широкое признание в качестве экзосомальных
30 маркеров, благодаря конститутивной экспрессии на их поверхности и участию

31 в биогенезе экзосом [4], а тетраспаниновая сеть является платформой передачи
32 сигналов и взаимодействия с белками-партнерами: рецепторами и
33 корецепторами, интегринами, холестеринем, способствуя организации
34 мембранных структур и принимая участие в регулировании межклеточных и
35 внутриклеточных сигналов [11].

36 В литературе имеются данные, свидетельствующие о значимой роли
37 экзосом, маркируемых тетраспанинами CD63 (лизосомальный мембранный
38 гликопротеин 3, LAMP3, LIMP-1, ME491, Pltgp40) и CD81 (TAPA-1, Target of
39 the Antiproliferative Antibody 1, Tetraspanin-28, Tspan-28) при различных
40 заболеваниях, однако для уточнения их роли в иммунопатогенезе
41 атеросклероза, ишемической болезни сердца, а также острых сердечно-
42 сосудистых событий требуются дополнительные исследования.

43 **Цель:** Определение и оценка динамики сывороточной продукции
44 экзосомальных тетраспанинов CD63 и CD81 в первые и седьмые сутки течения
45 острого инфаркта миокарда.

46 **Материалы и методы.**

47 В проводимое исследование вошли 40 пациентов с острым инфарктом
48 миокарда (ОИМ), госпитализированные в региональный сосудистый центр
49 Бюджетного учреждения здравоохранения Орловской области «Орловская
50 областная клиническая больница» и 10 условно-здоровых лиц, сопоставимых
51 по возрасту и полу. Клинико-лабораторная характеристика больных с острым
52 инфарктом миокарда представлена в **таблице 1**.

53 Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом
54 ФГБОУ ВО «ОГУ им. И.С.Тургенева» (Протокол № 31 от 27. 06. 2024 г.).

55 Статистический анализ проводился с использованием программы
56 StatTech 4.8.0, © ООО «Статтех», Россия, 2025).

57 Для определения и оценки динамики изменений сывороточной
58 концентрации экзосомальных тетраспанинов в течении госпитального
59 периода острого инфаркта миокарда использовались готовые наборы для
60 сэндвич-ИФА по определению TSPAN30/CD63 (тетраспанина 30) с
Russian Journal of Immunology (Russia)

61 диапазоном определения 0,156-10 нг/мл и чувствительностью набора 0,094
62 нг/мл и TSPAN28/CD81 (тетраспанина 28), имеющего диапазон измерения
63 0,313-20 нг/мл с чувствительностью 0,188 нг/мл. Используемые ИФА-наборы
64 предназначены для специфического связывания с CD63 и CD81 в сыворотке
65 крови без очевидных перекрёстных реакций с другими аналогами.

66

67 *Результаты и обсуждение.*

68 Согласно современным представлениям, новые потенциальные
69 биомаркеры ишемической болезни сердца включают секретируемые
70 внеклеточные везикулы, присутствующие во всех биологических жидкостях,
71 включая периферическую кровь, и подразделяются на экзосомы
72 происходящие из эндосомальной системы и микровезикулы, которые
73 напрямую сбрасываются плазматическими мембранами клеток.

74 Основными эпитопами экзосомальной поверхности являются
75 тетраспанины CD9, CD63 и CD81. Наши предыдущие исследования были
76 сосредоточены на анализе роли CD9 при инфаркте миокарда [1], данная работа
77 является продолжением темы по изучению экзосомального профиля больных
78 ишемической болезнью сердца и направлено на установление
79 диагностической значимости тетраспанинов CD63 и CD81.

80 Как известно, тетраспанин CD63 представляет собой мембранный белок,
81 играющий важную роль в различных клеточных процессах, включая адгезию,
82 миграцию и внутриклеточную сигнализацию, а также участвующий в
83 формировании тетраспаниновой сети, определяющей различные
84 физиологические процессы, включая кооперацию клеток в иммунном ответе
85 [2, 7, 10]. В контексте ишемической болезни сердца, изучается роль
86 экзосомального CD63 при воспалении, апоптозе кардиомиоцитов и
87 ремоделировании миокарда [2, 7, 10]. Вместе с тем, учитывая, что в различных
88 исследованиях получены неоднозначные данные о тетраспанине CD63 при
89 острых коронарных событиях, нами были изучены особенности
90 сывороточного уровня CD63 у пациентов с острым инфарктом миокардом.

91 Анализ полученных результатов позволил выявить среди пациентов два
92 типа динамики тетраспаниновой продукции при остром ишемическом
93 процессе в миокарде. Первый тип, характеризующийся исходно низкими
94 значениями тетраспанина CD63, по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$),
95 и сопровождающийся увеличением выработки/высвобождения
96 экзосомального CD63 на 7 сутки, а также второй тип – с более высокими
97 значениями CD63, превышающими показатели здоровых лиц в первые сутки
98 патологического процесса ($p < 0,05$) со снижением их концентрации к 7 суткам
99 ОИМ (**Рисунок 1**). Увеличение концентрации CD63 на седьмые сутки с
100 момента госпитализации, вероятно может быть связано с высвобождением
101 микровезикул вследствие клеточного стресса, который резко возрастает в
102 результате ишемического повреждения миокарда после окклюзии коронарных
103 артерий и последующего развития острого воспалительного ответа.

104 Проведенный нами корреляционный анализ сывороточного уровня
105 тетраспанина CD63 позволил установить целый ряд прочных, статистически
106 значимых связей со следующими клинико-лабораторными показателями
107 пациентов: возрастом ($r = 0,88$, $p < 0,05$), уровнем холестерина ($r = 0,71$, $p < 0,05$),
108 ЛПНП ($r = 0,74$, $p < 0,05$) и триглицеридов ($r = 0,81$, $p < 0,05$), что согласуются с
109 работами В. Kestecher, и соавт. о тесной связи между CD63+ экзосомами и
110 холестериновым обменом при атеросклеротическом процессе [7].

111 Учитывая, что большинство экзосомальных везикул высвобождаются из
112 тромбоцитов и лейкоцитов, заслуживают внимание полученные данные о
113 статистически значимой зависимости CD63 с числом тромбоцитов ($r = 0,69$,
114 $p < 0,05$) и лейкоцитов ($r = 0,45$, $p < 0,05$) общего анализа периферической крови.

115
116 Проведённые в последнее десятилетие исследования свидетельствуют об
117 участии экзосомального тетраспанина CD81 в генезе ишемической болезни
118 сердца посредством его специфической активации в эндотелии сосудов при
119 формировании атеросклеротических бляшек [2, 4], обусловили наш интерес к

120 изучению количественного содержания данного белка у пациентов с острым
121 инфарктом миокарда.

122 Как видно из данных, представленных на рисунке 1, у всех пациентов с
123 ОИМ исходный уровень CD81 в сыворотке крови составил 5,97 [5,64; 8,06]
124 нг/мл, что было достоверно ниже, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$). Стоит
125 отметить, что при анализе уровня тетраспанина CD81 у пациентов с ОИМ в
126 динамике, установлены характерные особенности, позволившие нам
127 классифицировать пациентов по типам: 1 тип - с возрастанием концентрации
128 экзосомального CD81 в сыворотке до 8,52 [6,3; 11,94] нг/мл и последующим
129 достижением целевого уровня тетраспанина, характерного для здоровых лиц,
130 в более чем 50% случаев; 2 тип - со снижением концентрации данного
131 протеина в сравнении с исходным уровнем, при котором ни у одного из
132 пациентов не был достигнут целевой уровень экзосомального тетраспанина
133 CD81, регистрируемый у здоровых лиц (**Рисунок 1**), что сочеталось с более
134 высокой частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в виде
135 нарушения ритма и проводимости, возникших в течение госпитального
136 периода у данной группы пациентов.

137 Проведенный корреляционный анализ сывороточного CD81 с клинико-
138 лабораторными данными, позволил установить отрицательные
139 корреляционные связи с уровнем лейкоцитов и скоростью оседания
140 эритроцитов ($r = -0,69$; $r = -0,57$; $p < 0,05$), что подтверждает данные об участии
141 экзосомального CD81 в острофазовых реакциях, и оказывающего
142 модулирующее действие на процессы воспалительного повреждения тканей.
143 Отдельного внимания заслуживают данные о выявленной корреляции CD81 с
144 индексом массы тела пациентов ($r = 0,71$; $p < 0,05$).

145 Выводы.

146 1. Экзосомальный профиль циркулирующих тетраспанинов CD63 и CD81
147 у пациентов с острым инфарктом миокарда отличается по своим
148 количественным характеристикам от здоровых субъектов.

149 2. При ОИМ установлено два типа динамики тетраспаниновой
150 продукции: первый тип, характеризующийся исходно низкими значениями
151 тетраспанина CD63 и сопровождающийся увеличением
152 выработки/высвобождения экзосомального CD63 на 7 сутки; второй тип – с
153 более высокими значениями CD63, превышающими показатели здоровых лиц
154 в первые сутки патологического процесса со снижением их концентрации к 7
155 суткам ОИМ.

156 3. Выявлены особенности продукции экзосомального CD81 у больных с
157 инфарктом миокарда, позволившие классифицировать пациентов по типам: 1
158 тип - с возрастанием концентрации экзосомального CD81 в сыворотке и
159 последующим достижением целевого уровня тетраспанина, характерного для
160 здоровых лиц; 2 тип - со снижением концентрации, по сравнению с исходным
161 уровнем, в сочетании с более высокой частотой неблагоприятных сердечно-
162 сосудистых событий.

163 Таким образом, полученные результаты демонстрируют потенциальную
164 осуществимость клинического лабораторного анализа посредством
165 экзосомального профилирования на ранней стадии острого инфаркта
166 миокарда, и предполагают возможность того, что данные биомаркеры могут
167 играть вспомогательную роль в диагностике острого инфаркта миокарда,
168 когда первичное коронарное вмешательство имеет более высокие шансы
169 повлиять на исход заболевания и прогнозирование неблагоприятных
170 сердечно-сосудистых событий. Кроме того, оценка экзосомального профиля
171 пациентов с нестабильной стенокардией и хронической ишемической
172 болезнью сердца может стать предметом будущих исследований с целью
173 ранней предиктивной диагностики.

174 *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с*
175 *публикацией данной статьи.*

176

177 *Работа выполнена в ОГУ имени И.С. Тургенева в рамках*
178 *государственного задания № 075-00196-24-02 на 2024 год и на плановый*
179 *период 2025 и 2026 годов от 01.04.2024 г., проект № FSGN-2024-0007*
180 *(1023110800218-7-3.2.4;3.1.3;2.6.1)*

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с острым инфарктом миокарда (на момент госпитализации).

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients with acute myocardial infarction (at the time of hospitalization).

Параметр Parameter	M ± SD / Me (Q1 – Q3)	Параметр Parameter	M ± SD / Me (Q1 – Q3)
Возраст, лет Age, years	54,29±5,45	Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /l	7,85±1,95
Пол мужской/ женский, n Gender: male/female,n	30/10	СОЭ (мм/час) ESR (mm/hour)	12,7±6,18
Общий холестерин (ммоль/л) Total cholesterol (mmol/l)	5,72±1,14	Билирубин общий, мкмоль/л Total bilirubin, μmol/l	12,14±8,71
ЛПНП (ммоль/л) LDL (mmol/l)	3,45 [2,57;4,47]	Белок общий, г/л Total protein, g/l	67,75±7,18
ЛПОНП (ммоль/л) VLDL (mmol/l)	0,55 [0,45;0,66]	патологический зубец Q на ЭКГ, n	25
ЛПВП (ммоль/л) HDL (mmol/l)	1,05[0,92; 1,18]	подъем сегмента ST на ЭКГ, n	30
Глюкоза (мкмоль/л) Glucose (μmol/l)	5,1±0,64	локализация ИМ, %	нижней стенки – 50% нижнебоковая – 30% передне перегородочная – 15% переднебоковая – 15%
Гемоглобин (г/л) Hemoglobin (g/l)	131,38±16,16		

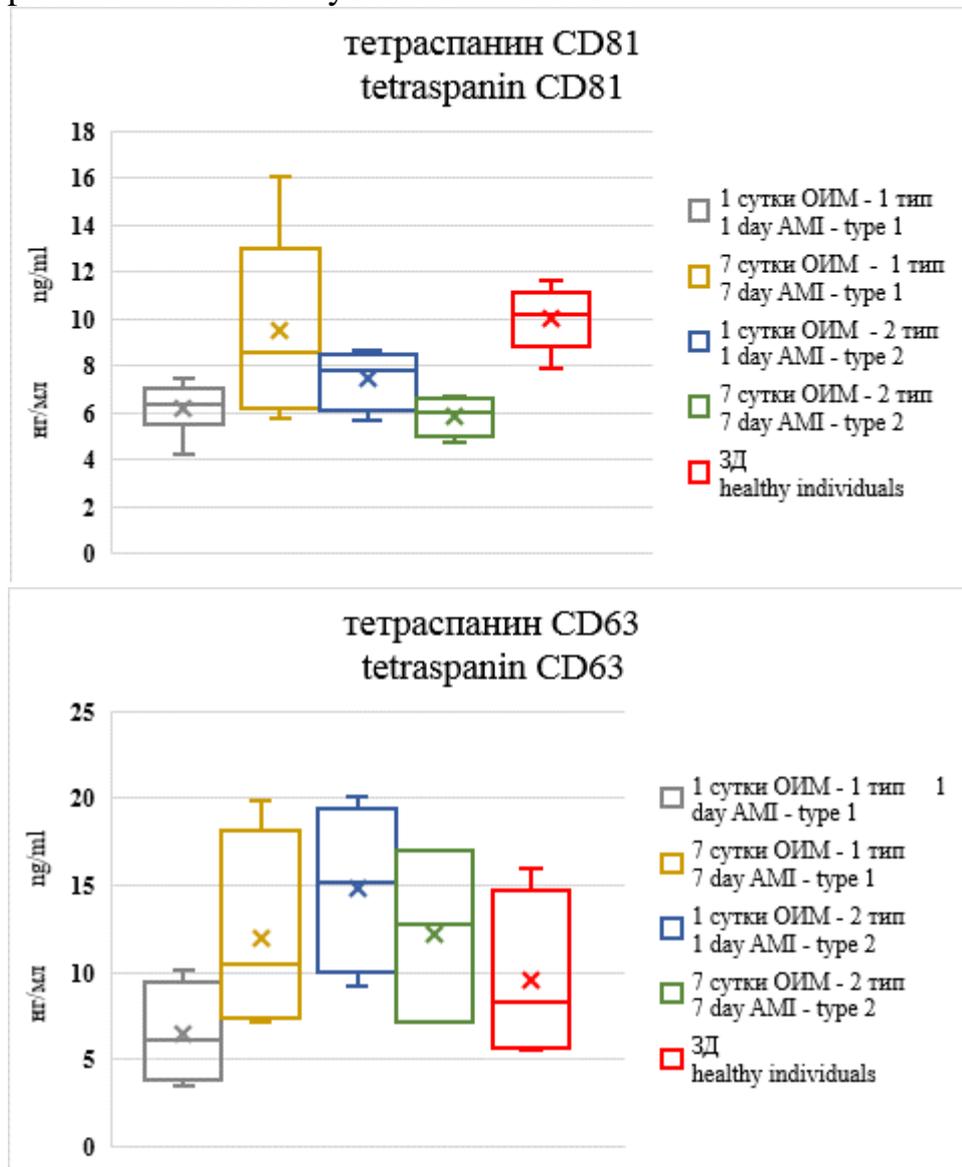
Примечания: Данные представлены в виде среднего и ошибки среднего ($M \pm SD$ (95% ДИ), при нормальном распределении данных; а также в виде медианы и 1, 3 квартилей (Me (Q1; Q3), при ненормальном распределении данных.

Notes: The data are presented as the mean and error of the mean ($M \pm SD$ (95% CI), with a normal data distribution, and as the median and 1.3 quartiles (Me (Q1; Q3), with an abnormal distribution.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Динамика концентраций тетраспанинов CD63 и CD81 в сыворотке крови пациентов с острым инфарктом миокарда.

Figure 1. Dynamics of concentrations of tetraspanins CD63 and CD81 in the blood serum of patients with acute myocardial infarction.



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Ревакина Мария Олеговна - к.м.н., доцент кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой кардиоиммунологии Орловского государственного университета имени И.С.Тургенева;

адрес: Россия, 302026, г. Орёл, ул. Комсомольская, 95;

телефон: 8(920)089-69-90;

e-mail: mopltnikova@mail.ru

Reviakina Mariia O. - PhD, Associate Professor of the Department of Immunology and Specialized Clinical Disciplines, Leading Researcher of the Laboratory of Molecular, Translational and Digital Cardioimmunology of the Orel State University named after I.S. Turgenev;

address: FSBEI of HE "Orel State University named after I.S. Turgenev ", Komsomolskaya street,95, Orel, 302026, Russia;

telephone: 8(920)089-69-90;

e-mail: mopltnikova@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Кабина Наталья Александровна – научный сотрудник Лаборатории новых медицинских технологий Орловского государственного университета имени И.С.Тургенева;

Kabina Nataliya A. - research fellow at the Laboratory of New Medical Technologies of the Orel State University named after I.S. Turgenev;

Блок 3. Метаданные статьи

ЭКЗОСОМАЛЬНЫЕ ТЕТРАСПАНИНЫ: РОЛЬ CD63 И CD81 В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

EXOSOMAL TETRASPANINS: THE ROLE OF CD63 AND CD81 IN THE
PATHOGENESIS OF MYOCARDIAL INFARCTION

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

CD63 И CD81 ПРИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

CD63 AND CD81 IN MYOCARDIAL INFARCTION

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, экзосомы, CD63, CD81, тетраспанины.

Keywords: myocardial infarction, ischemic heart disease, exosomes, CD63, CD81, tetraspanins.

Иммунологические чтения в Челябинске.

Количество страниц текста – 6,

Количество таблиц – 1,

Количество рисунков – 1.

30.03.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет адрес (URL) цитируемой статьи
1.	Снимщикова И.А., Кабина Н.А., Плотникова М.О., Киселева М.В. Перспективы изучения тетраспанина CD9 в патогенезе инфаркта миокарда // Journal of Ural medical academic science. – 2024. – Т. 21, № 3. – С. 223-232.	Snimshhikova I.A., Kabina N.A., Plotnikova M.O., Kiseleva M.V. Prospects for studying tetraspanin CD9 in the pathogenesis of myocardial infarction. Journal of Ural medical academic science, 2024, Vol. 21, no. 3, pp. 223-232.	http://vestnikural.ru/uploads/2024/3/VUMAN_3_2024_223-232.pdf
2.	Burrello J., Bolis S., Balbi C., Burrello A., Provasi E., Caporali E., Gauthier L.G., Peirone A., D'Ascenzo F., Monticone S., Barile L., Vassalli G. An extracellular vesicle epitope profile is associated with acute myocardial infarction. Journal of cellular and molecular medicine, 2020, Vol. 24, no. 17, pp. 9945–9957. DOI: 10.1111/jcmm.15594.		https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcmm.15594

3.	Chong B., Jayabaskaran J., Jauhari S.M., Chan S.P., Goh R., Kueh M.T.W., Li H., Chin Y.H., Kong G., Anand V.V., Wang J.-W., Muthiah M., Jain V., Mehta A., Lim S.L., Foo R., Figtree G.A., Nicholls S.J., Mamas M.A., Januzzi J.L., Chew N., Richards A.M., Chan M.Y. Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050. <i>European Journal of Preventive Cardiology</i> , 2024, September, pp. 1-15. DOI: 10.1093/eurjpc/zwae281.		https://academic.oup.com/eurjpc/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurjpc/zwae281/7756567
4.	Fan Y., Pionneau C., Coccozza F., Boëlle P., Chardonnet S., Charrin S., Théry C., Zimmermann P., Rubinstein E. Differential proteomics argues against a general role for CD9, CD81 or CD63 in the sorting of proteins into extracellular vesicles. <i>Journal of Extracellular Vesicles</i> , 2023, Vol. 12, no. 8, e12352. DOI:10.1002/jev2.12352.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37525398/
5.	Gao X.F., Wang Z.M., Wang F., Gu Y., Zhang J.J., Chen S.L. Exosomes in Coronary Artery Disease. <i>International Journal of Biological Sciences</i> , 2019, Vol. 15, no. 11, pp. 2461-2470. DOI:10.7150/ijbs.36427.		https://www.ijbs.com/v15p2461.htm

6.	Kalluri R., LeBleu V.S. The biology, function and biomedical applications of exosomes. <i>Science</i> , 2020, Vol. 367, no. 6478, eaau6977. DOI:10.1126/science.aau6977.		https://www.science.org/doi/10.1126/science.aau6977
7.	Kestecher B., Németh K., Ghosal S., Sayour N.V., Gergely T.G., Bodnár B.R., Försonits A., Sódar B.W., Oesterreicher J., Holnthoner W., Varga Z.V., Giricz Z., Ferdinandy P., Buzás E.I., Osteikoetxea X. Reduced circulating CD63+ extracellular vesicle levels associate with atherosclerosis in hypercholesterolaemic mice and humans. <i>Cardiovascular Diabetology</i> , 2024, Vol. 23, no. 1, p. 368. DOI: 10.1186/s12933-024-02459-w.		https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-024-02459-w
8.	Martins-Marques T. Connecting different heart diseases through intercellular communication. <i>Biology Open</i> , 2021, Vol. 10, no. 9, pp. 1-12. DOI: 10.1242/BIO.058777.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34494646/

9.	Røsand Ø., Høydal M.A. Cardiac Exosomes in Ischemic Heart Disease - A Narrative Review. <i>Diagnostics</i> , 2021, Vol. 11, no. 2, p. 269. DOI: 10.3390/diagnostics11020269.		https://www.mdpi.com/2075-4418/11/2/269
10.	Saint-Pol J., Fenart L. CD63, a new therapeutical candidate for cholesterol homeostasis regulation through extracellular vesicles? <i>Extracellular Vesicles and Circulating Nucleic Acids</i> , 2025, Vol. 6, pp. 166-170. DOI: 10.20517/evcna.2024.92.		https://www.oaepublish.com/articles/evcna.2024.92
11.	Schmidt S.C., Massenberg A., Homsy Y., Sons D., Lang T. Microscopic clusters feature the composition of biochemical tetraspanin-assemblies and constitute building-blocks of tetraspanin enriched domains. <i>Dental science reports</i> , 2024, Vol. 14, no. 1, st. 2093. DOI: 10.1038/s41598-024-52615-1.		https://www.nature.com/articles/s41598-024-52615-1
12.	Seth S.M., Aaron W.A., Norrina B.A., Almarzooq Z.I. et al. 2025 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. <i>Circulation</i> , Vol. 151, no. 8, pp.		https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001303

	e41–e660. 10.1161/CIR.0000000000001303	DOI:		
--	---	------	--	--