

ОБЗОРЫ

ИНФЕКЦИОННЫЕ АГЕНТЫ В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Е.А. Статинова, Р.Я. Омельченко, А.О. Аурсалиди

*Донецкий национальный медицинский университет им. Горького,
кафедра неврологии и медицинской генетики
83003, Украина, г. Донецк, просп. Ильича, 14*

К началу 21-го века существует более 25 гипотез и «теорий» атеросклероза, 240 факторов, способствующих возникновению атеросклеротических изменений сосудистой стенки. В последние годы все больше авторов склоняются к точке зрения, что атеросклероз представляет собой хронический иммуновоспалительный процесс, который протекает по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа. Причиной воспалительной реакции как во время декомпенсации хронической сосудисто-мозговой недостаточности, так и при атеросклерозе вообще может быть персистирующая инфекция брахиоцефальных, церебральных и коронарных артерий. Изучены и проанализированы зарубежные исследования по определению роли инфекционных агентов в развитии атеросклеротических изменений сосудистой стенки. Выявлено, что различные инфекционные агенты могут быть задействованы в развитии атеросклероза как по отдельности, так и в комплексе. Бактерии и вирусы могут участвовать в процессах формирования и дестабилизации атеросклеротических бляшек, приводить к повреждению эндотелия, запускать в нем системные иммунные реакции и коагуляционные механизмы, индуцировать клеточную инфильтрацию и выработку провоспалительных факторов. На сегодняшний день не существует единого мнения о том, является ли роль инфекционных патогенов в атеросклеротическом воспалении первичной либо они потенцируют уже начавшийся процесс.

Ключевые слова: бактерии, вирусы, атеросклероз, воспаление.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – наиболее распространенные из неинфекционных заболеваний, которые являются основной причиной смертности и инвалидности среди лиц трудоспособного возраста. По данным ВОЗ из 57 млн летальных исходов, зарегистрированных в мире в 2008 г., 17,3 млн (30 %) явились результатом ССЗ [1]. Атеросклероз как основная причина развития ССЗ, в том числе коронарной недостаточности, инфаркта миокарда, цереброваскулярных заболеваний, представляет особый интерес и привлекает внимание исследователей, поскольку ассоциируется с потенциальной возможностью ранней профилактики и предотвращения угрожающих жизни осложнений и,

как следствие, сокращения уровня смертности. Установленные факторы риска развития атеросклероза, такие как возраст, пол, гипертензия, изменение липидного профиля, наследственность, сахарный диабет, ожирение, курение, определяют не все случаи возникновения болезни и потому на сегодняшний день не могут в полной мере объяснить угрозу развития осложнений атеросклероза – коронарной недостаточности и инсульта. В последние годы рядом исследователей установлено, что ключевую роль в развитии атеросклероза и его осложнений играют воспалительные реакции в сосудистой стенке, предположительно возникающие в ответ на повреждение эндотелия в присутствии окисленных

Статинова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. кафедры неврологии и медицинской генетики, e-mail: sneuro@inbox.ru

Омельченко Руслана Ярославовна – канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии и медицинской генетики, e-mail: mihrusler@yandex.ru

Аурсалиди Александра Олеговна – студентка 5-го курса, e-mail: alejsnaily@gmail.com

липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) либо инфекционных агентов [2, 3]. Предполагают, что одним из возможных объяснений первопричины воспаления может быть наличие в организме хронической персистирующей инфекции. В связи с этим в литературе все больше внимания уделяется возможной роли бактерий и вирусов в развитии хронической иммунной реактивности, направленной против микробных агентов, потенцирующих атерогенез [4]. Было выявлено, что в атеросклеротических бляшках каротидных артерий человека вырабатывается антимикробный пептид LL-37, формирующий иммунитет при бактериальной инфекции, а также активирующий провоспалительные факторы [5]. В ряде источников атеросклероз связывают с разнообразными инфекционными агентами: вирусами простого герпеса, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейн–Барр, вирусами гепатита, энтеровирусами, папилломавирусом, а также *C. pneumoniae*, *H. pylori* и *P. gingivalis* [6–9].

Цель исследования – изучение и проведение анализа зарубежных исследований по определению роли инфекционных агентов в развитии атеросклеротических изменений сосудистой стенки.

Chlamydia pneumoniae (Ср) – облигатный внутриклеточный грамотрицательный микроорганизм, который является возбудителем разнообразных инфекций дыхательных путей. Предполагают, что вызванные *C. pneumoniae* пневмонии склонны персистировать и приводить к формированию хронической инфекции [10]. *C. pneumoniae* диссеминирует из пораженных легких, инфицируя альвеолярные макрофаги, транспортируется моноцитами периферической крови и, попадая в артерии, запускает воспалительные сосудистой стенки.

Впервые связь между *C. pneumoniae* и атеросклерозом была установлена в Финляндии Saikku et al. в 1988 г. Они обнаружили, что высокие титры Ср-специфичных антител чаще встречаются у больных с сердечно-сосудистой патологией (инфаркт миокарда), чем в контрольной группе [11]. Godzik et al. (1995 г.) в экспериментах *in vitro* продемонстрировали, что *C. pneumoniae* способна инфицировать, выживать и размножаться в эндотелиальных и гладких мышечных клетках и макрофагах [12].

Murat V. Kalayoglu et al. (1997 г.), изучая взаимодействия инфицированных *C. pneumoniae* макрофагов и ЛПНП, установили, что внутриклеточное присутствие микроорганизма индуцирует трансформацию макрофагов в «пенные» клетки. Авторы предположили, что *C. pneumoniae* может нарушать экспрессию ЛПНП-рецепторов макрофагами [13].

С.А. Glader et al. (2000 г.) сравнивали содержание липопротеина(а) и Ср-специфичного IgG в циркулирующих иммунных комплексах (ЦИК) у 78 пациентов с острым инфарктом миокарда и контрольной группой из 156 человек. Было доказано, что наличие ЦИК с Ср-специфичным IgG может усиливать проатерогенный эффект липопротеина(а) [14].

Marisa Benagiano et al. (2003 г.), изучая активированные *in vivo* Т-лимфоциты, инфильтрирующие атеросклеротические бляшки, обнаружили, что CD4+ клоны, полученные от Ср-сероположительных субъектов, обладают иммунологической реактивностью к специфическим *C. pneumoniae* антигенам (HSP-60, HSP-10, OMP-2) [15]. Marisa Benagiano et al. в 2012 г., изучая характер иммунного ответа, вызываемого фосфолипазой Д *C. pneumoniae* (Ср-ФЛД) у Ср-сероположительных пациентов с атеросклерозом, продемонстрировали, что Ср-ФЛД способна активировать внутри бляшки иммунные реакции с участием Th17 лимфоцитов, вынуждая эндотелиальные клетки и макрофаги экспрессировать молекулы адгезии, секретировать хемо- и цитокины, которые принимают участие в развитии воспаления при атеросклерозе [16].

Jurgen Rodel et al. (2000 г.) определили, что инфицированные *C. pneumoniae* гладкие мышечные клетки усиливают продукцию IL-6 и bFGF, которые принимают участие в атерогенезе [17].

Amir Kol et al. в 1998 г. изучали влияние обнаруживаемого в бляшках хламидийного белка теплового шока 60 (HSP60) на атерогенез. Выявлено, что HSP60, локализованный в инфильтрирующих бляшку макрофагах, способен индуцировать продукцию TNF- α и фактор де стабилизации атеросклероза [18].

Согласно данным R. Clancy et al. (2006 г.), *C. pneumoniae* влияет на развитие атеросклероза посредством IL-4. Проводили сравнение уровня секреторируемых цитокинов (IL-4 и IFN- γ) у Ср-сероположительных и Ср-сероотрицательных пациентов с коронарной недостаточностью. Уровень IL-4 был статистически значимо выше в сероположительной к *C. pneumoniae* группе по сравнению с сероотрицательной ($p = 0,02$). Секретия IFN- γ в двух группах не отличалась [19].

Tryfon Vainas et al. (2002 г.) установили, что положительные титры IgA к *C. pneumoniae* были значимо связаны с тромб-ассоциированной эмболизацией ($p = 0,03$), что явилось демонстрацией индукции тромбообразования как проатерогенного эффекта *C. pneumoniae* [20].

Andreas Tiran et al. (2002 г.) исследовали возможность салициловой кислоты ингибировать *C. pneumoniae*-индуцированную актива-

цию транскрипционного фактора NF- κ B и, как следствие, экспрессию цитокинов (IL-6 и IL-8) и внутриклеточный рост бактерий в эндотелиальных клетках человека. Установлено, что аспирин снижает уровень IL-6 и IL-8 и ингибирует активность NF- κ B в инфицированных клетках, что сопровождается морфологическими изменениями внутриклеточных включений (они уменьшаются и деформируются) [21].

Christine Espinola-Klein et al. (2000 г.) обнаружили, что наличие антител к *S. pneumoniae* ассоциировано с морфологическими и функциональными изменениями в стенке общей сонной артерии. Было обследовано 504 пациента, средний возраст 62,9 года, 87 % – с диагнозом коронарная недостаточность, подтвержденная коронарной ангиографией либо острым инфарктом миокарда в прошлом, и 34 % – с заболеванием периферических артерий, подтвержденным ангиографически существующим стенозом либо наличием патологического соотношения артериального давления (АД) на ногах и руках (<1). В исследование не были включены пациенты с цереброваскулярными заболеваниями. Всем больным было проведено измерение толщины комплекса интимы-медиа (ТИМ) общих сонных артерий и серологическое исследование на предмет наличия антител к *S. pneumoniae* при помощи микроиммунофлуоресценции (МИФ). Выявлено, что уровень IgG значительно повышен у пациентов с наибольшим утолщением комплекса интима-медиа ($p < 0,02$), обнаружена связь между присутствием IgG к *S. pneumoniae* и наличием стеноза каротидных артерий ($p = 0,053$), отмечен выраженный стеноз у пациентов со значительным повышением титров IgA к *S. pneumoniae* ($p < 0,02$) [22].

Hugh S. Markus et al. (1999 г.) изучали связь между ТИМ сонной артерии и титрами антител к *S. pneumoniae* в сыворотке крови. У 983 человек в возрасте от 30 до 70 лет измеряли ТИМ общей сонной артерии, толщину каротидных бляшек и степень стеноза внутренней сонной артерии, определяли титры IgG и IgA к *S. pneumoniae*. Выявлена корреляционная связь между IgA *S. pneumoniae* и стенозом каротидной артерии средней степени с вероятностью 5,24 ($p = 0,0245$). Авторы пришли к выводу, что может существовать зависимость между положительными титрами IgA и поздними стадиями атеросклероза [23].

Dirk Sander et al. (2001 г.) у 272 пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в течение трех лет (1995–1998 г.) определяли титры Ср-антител и изменение ТИМ общей сонной артерии. У Ср-сероположительных пациентов

наблюдалось более прогрессивное утолщение комплекса интимы-медиа и повышение уровня С-реактивного белка. На основании полученных данных авторы предлагают считать Ср-сероположительность независимым фактором риска развития атеросклероза сонных артерий [24].

Caroline Schmidt et al. (2000 г.) исследовали взаимосвязь между титрами антител (IgG, IgA, IgM, ЦИК) *S. pneumoniae* (Ср-антитела) и состоянием атеросклеротических бляшек, ТИМ сонной артерии у 113 человек. Выраженное утолщение комплекса интимы-медиа было выявлено у 50 % пациентов с повышенным титром каких-либо Ср-антител ($p < 0,05$). Корреляционной связи между Ср-сероположительностью и состоянием атеросклеротических бляшек у исследуемых не определялось [25].

Peter J. Cook et al. (1998 г.) исследовали 176 пациентов с инсультом и транзиторными ишемическими атаками (ТИА) и 1518 человек без сердечно-сосудистой патологии. У 13,6 % пациентов с инсультом/ТИА и 5,7 % из группы контроля выявлено наличие инфекции/реинфекции *S. pneumoniae* (IgG ≥ 512 , IgM ≥ 8 , четырехкратное повышение титра IgG), у 32,4 % пациентов с инсультом/ТИА и 12,7 % из группы контроля титры антител подтверждали наличие инфекции в прошлом. Отношение вероятности острой или перенесенной инфекции между пациентами с инсультом/ТИА и группой контроля составило 4,2 и 4,4 соответственно. Таким образом, авторы подтвердили наличие связи между инфекцией *S. pneumoniae* и цереброваскулярными заболеваниями (инсультом и ТИА) [26].

S. Mitchel et al. (2000 г.) провели крупное мультиэтническое исследование с целью выявления корреляционной связи между *S. pneumoniae* и угрозой ишемического инсульта. Титры Ср-антител (IgG, IgA, IgM) изучались у 89 пациентов с ишемическим инсультом (средний возраст $68,5 \pm 12,8$ года, 15 % субъектов были белокожими, 28 % – афроамериканцы, 54 % – латиноамериканцы), контрольную группу составили 89 здоровых человек. Установлено, что повышение титра IgA к *S. pneumoniae* в значительной степени связано с риском развития ишемического инсульта во всех возрастных этнических группах (4,51, 95 % CI, 1,44 – 14,06), связь с IgG к *S. pneumoniae* была менее выраженной (2,59, 95 % CI 0,87 – 7,75) [27].

David P. Strachan et al. (1999 г.) при серологическом исследовании титров Ср-антител сыворотки крови 1773 человек с сердечно-сосудистой патологией выявили статистически значимую взаимосвязь между титрами IgA к *S. pneumoniae* и повышенной смертностью от фатальной ише-

мической болезни сердца (ИБС). Связи ИБС с IgG к *S. pneumoniae* обнаружено не было [28].

S. Alamowitch et al. (2007 г.) при исследовании 483 больных с подтвержденным магнитно-резонансной визуализацией инфарктом мозга и 483 человек из группы контроля не обнаружили статистически значимой связи между повышением титра Ср IgG и инфарктом мозга любого происхождения. Установлена зависимость между IgA и инфарктом мозга неизвестной причины, а также IgA и инфарктом мозга у пациентов с нормотонзией. Связи между маркерами атеросклероза сонных артерий (ТИМ, бляшки, стеноз) и Ср-сероположительностью (IgG, IgA) у исследуемых выявлено не было [29].

N. J. Wald et al. (2000 г.), обследовав сыворотку крови 647 человек без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, умерших от коронарной недостаточности, и 1294 человек из контрольной группы, не обнаружили связи между Ср-антителами и ИБС [30].

Корреляционной зависимости между наличием Ig к *S. pneumoniae* и увеличением количества коронарных жалоб (по шкале CSS) не было обнаружено и польскими исследователями Mirosław Brykczynski et al. (2010 г.), которые обследовали пациентов, перенесших коронарное шунтирование [31].

Противоречивость полученных в исследованиях данных оставляет открытым вопрос о корреляционной зависимости между серологическими показателями инфицированности *S. pneumoniae* и риском развития атеросклероза. По мнению ряда исследователей, противоречивость результатов может быть связана как с систематическими ошибками оценки получаемых данных в различных лабораториях, так и с общими проблемами стандартизации МИФ [32–34]. David S. Siscovick et al. (2000 г.) предположили, что антитела, свидетельствующие о перенесенной инфекции, не могут быть адекватным маркером угрозы развития атеросклероза с учетом того, что для развития атеросклеротических изменений необходима хроническая персистирующая активная инфекция либо реинфекция. Авторы отметили, что необходим особый маркер хронической инфекции *S. pneumoniae*, чтобы определить истинную связь между присутствием микроорганизма и атеросклерозом [32]. В целом ряде исследований образцов пораженных атеросклерозом артерий с помощью ПЦР не было обнаружено корреляционной связи между присутствием ДНК *S. pneumoniae* в пораженном сосуде и повышением титров Ср-антител [35, 36]. На сегодняшний день достаточно достоверным методом исследования считается определение

ДНК *S. pneumoniae* в моноцитах периферической крови или ДНК *S. pneumoniae* в атеросклеротических бляшках [37, 38].

Исследования образцов атеросклеротически измененных артерий методами иммуногистохимии и полимеразной цепной реакции (ПЦР) было следующим шагом в поиске доказательств роли *S. pneumoniae* в развитии атеросклероза.

C.-C. Kuo et al. (1995 г.) исследовали образцы коронарных артерий, полученных при аутопсии от 49 человек в возрасте 15–34 лет. Атеросклеротические бляшки обнаружены в 7 из 49 образцов, в 11 – выявлено утолщение интимы сосудов, в 31 – повреждений не было. *S. pneumoniae* выявлена при помощи иммуноцитохимии и ПЦР в 8 образцах: в 86 % с атеросклеротическими бляшками и в 18 % – с утолщением интимы сосуда [39].

Katsuhiko Yamashita et al. (1998 г.), используя иммуногистохимические методы, продемонстрировали способность *S. pneumoniae* инфицировать эндотелиальные клетки, макрофаги и гладкие миоциты сонных артерий. При исследовании параллельных срезов 20 образцов пораженных атеросклерозом сонных артерий, полученных после каротидной эндартерэктомии, выявлено наличие одинаковой иммунореактивности к CF-2 и AY-6 во всех препаратах. *S. pneumoniae* преимущественно обнаруживалась в эндотелиальных клетках, а также в мигрировавших в атеросклеротическую бляшку макрофагах и гладких миоцитах. Ни один из факторов риска атеросклероза не был значимо связан с AY-6 иммунореактивностью и, соответственно, со степенью остроты инфекции *S. pneumoniae* [40].

Mehmet Kaplan et al. (2004 г.) выявили высокий процент присутствия *S. pneumoniae* в атеросклеротических бляшках сонной артерии по сравнению со здоровыми сосудами ($p < 0,001$). Обследовано 52 образца сонных артерий с атеросклеротическими бляшками, полученными после каротидной эндартерэктомии, и 52 образца макроскопически здоровых участков стенки восходящей аорты, полученных от пациентов при коронарном шунтировании и взятых за контрольную группу. ДНК *S. pneumoniae* выявлена в 30,8 % образцов атеросклеротических бляшек и в 1,9 % образцов макроскопически здоровых участков ($p < 0,001$) [41].

Dezso Virok et al. (2001 г.) при помощи вложенной ПЦР (отрА ген *S. pneumoniae*) и трансмиссионной электронной микроскопии продемонстрировали присутствие *S. pneumoniae* в атеросклеротически измененных средних мозговых артериях [42].

Manfred Prager et al. (2002 г.) исследовали присутствие ДНК *S. pneumoniae* при помощи

вложенной ПЦР в атеросклеротических бляшках, циркулирующих лейкоцитах и условно здоровых сосудах (образцы подкожных вен) одних и тех же индивидуумов (46 человек, перенесших каротидную эндартерэктомию в связи со стенозом сонных артерий). ДНК *S. pneumoniae* в 86,9 % случаев обнаружена в лейкоцитах, в 82,6 % – в атеросклеротических бляшках и только у 6,5 % пациентов – в подкожных венах. У 85 % пациентов ДНК *S. pneumoniae* выявлена одновременно и в лейкоцитах, и в атеросклеротических бляшках сонных артерий ($p = 0,0002$). У пациентов с одновременным присутствием в атеросклеротических бляшках и лейкоцитах *S. pneumoniae* наблюдался повышенный уровень С-реактивного белка в крови по сравнению с пациентами с отрицательным результатом ПЦР к *S. pneumoniae* ($p < 0,01$, $p < 0,5$) [37].

Несмотря на многочисленные сообщения о присутствии Ср-ДНК в образцах артерий с атеросклеротическими повреждениями, выделить культуры бактерий *in vitro* удавалось немногим авторам. Lisa A. Jackson et al. (1997) сообщают, что смогли успешно изолировать *S. pneumoniae* только из одного образца каротидной артерии из 25 исследуемых [43].

Ряд исследований с применением ПЦР и иммуногистохимии исключает возможность этиологической роли *S. pneumoniae* в процессах атерогенеза. Marcello Valassina et al. (2001 г.) изучали 58 образцов атеросклеротически измененных сонных артерий, полученных после каротидной эндартерэктомии при помощи ПЦР (Omp1, 16S rRNA, HSP-70 ген) и ПЦР с обратной транскрипцией для определения наличия экспрессии специфичных РНК. Попытка культивировать микроорганизм в лабораторных условиях оказалась неудачной. Ген *S. pneumoniae* Omp1 был определен в 11 из 58 образцов, а 16S rRNA и HSP-70 – только в 5. При проведении ПЦР с обратной транскрипцией не было выявлено специфичных РНК, что свидетельствовало об отсутствии активного метаболического процесса в образцах пораженных атеросклерозом участков сосудов. В связи с полученными результатами авторы предполагают альтернативные механизмы возникновения атеросклеротического воспаления, такие как молекулярная мимикрия между антигенами *S. pneumoniae* и белками организма человека, запускающими аутоиммунные реакции [44].

Bora Farsak et al. (2000 г.) определяли присутствие ДНК *S. pneumoniae* при помощи ПЦР в атеросклеротических бляшках коронарных артерий, сонных артерий и брюшной аорты – всего 46 образцов с атеросклеротическими поврежде-

ниями и 39 контрольных (участки восходящей аорты). Присутствие ДНК *S. pneumoniae* обнаружено в 26 % артерий с атеросклеротическими повреждениями ($p < 0,001$). По мнению авторов, отсутствие ДНК *S. pneumoniae* почти в 3/4 образцов указывает на то, что микроорганизм не является обязательным участником атеросклеротического воспаления, хотя и может каким-либо образом влиять на становление и прогресс текущего заболевания [45].

Adam Meijer et al. (1999 г.), исследуя 19 образцов аневризмы брюшной аорты при помощи ПЦР, гибридизации *in situ* и иммуноцитохимии, пришли к выводу, что при определении наличия *S. pneumoniae* в сосудистой стенке применение только одной техники может быть недостаточным и результат не может считаться точным. В их исследовании в *S. pneumoniae* специфичные мембранные белки RR-402 и TT-401 были выявлены при помощи моноклональных антител в 100 и 79 % образцов соответственно. ПЦР и гибридизации *in situ* не выявили Ср-ДНК ни в одном из 19 образцов. Авторы предположили возможность присутствия в атеросклеротически измененном сосуде хламидиеподобных микроорганизмов и деградацию некоторых компонентов *S. pneumoniae* [46].

Неоднозначные результаты различных исследований по взаимосвязи между инфекцией *S. pneumoniae* и атеросклерозом, стремление доказать существование такой взаимосвязи привело некоторых исследователей к попыткам смоделировать *S. pneumoniae*-ассоциированный атерогенез на животных. Ignatius W. Fong et al. (1999 г.) выявили, что инфицирование дыхательных путей кроликов, находящихся на безхолестериновой диете, привело к атеросклеротическим изменениям в аорте у 26,1 % животных, инокулированных единожды за 3 месяца. Трехкратная инокуляция в течение 6 недель привела к атеросклеротическим изменениям третьего/четвертого уровней в аортах у 34,8 % кроликов, миксоидным изменениям соединительной ткани комплекса интимы-медиа у 21,7 % и фокальному периартерииту у 34,8 % животных. У кроликов контрольной группы не было обнаружено атеросклероза или периаортита в сравнении с инфицированными ($p = 0,009$ и $p = 0,003$ для единожды и трижды инокулированных групп соответственно). У 32 кроликов, инфицированных другим респираторным патогеном (*M. pneumoniae*), через 3 месяца не было выявлено признаков атеросклероза аорты в сравнении с группой, инфицированной *S. pneumoniae* ($p = 0,008$). В группе у всех неинфицированных кроликов, находившихся на 0,5 % холестериновой диете

те, через 3 месяца были выявлены диффузные атеросклеротические изменения аорты, гистологически более выраженные, чем изменения в аортах инфицированных животных. Изменения пораженных сосудов у инфицированных кроликов были фибромускулярного характера, с кальцификацией, без липидной сердцевины. В исследовании продемонстрирована возможность индуцировать развитие атеросклероза инфекцией *S. pneumoniae* при отсутствии гиперхолестеринемии [47]. Согласно результатам более позднего подобного исследования Ignatius W. Fong et al. (2002 г.), ранняя антибиотикотерапия кларитромицином умеренно эффективна (75 %) при предотвращении ранних атеросклеротических изменений аорты зараженных *S. pneumoniae* кроликов. Отсроченная терапия была менее эффективной (62,5 %), но при этом отмечалось значительное снижение уровня атеросклеротических изменений в сосудах [48].

Joseph B. Muhlstein et al. (1998 г.) продемонстрировали, что интраназальная инфекция *S. pneumoniae* приводит к выраженному утолщению интимы сосудов у кроликов, находящихся на диете с умеренно повышенным уровнем холестерина. Авторами установлено, что антибиотикотерапия (азитромицин) значительно снижает степень утолщения интимы сосудов [49].

Попытки доказать эффективность антихламидийной антибиотикотерапии у пациентов с подтвержденной сердечно-сосудистой патологией в разноформатных плацебо-контролируемых клинических исследованиях в своем большинстве привели к отрицательному результату. Christian M. Jespersen et al. (2005 г.) исследовали эффективность краткосрочной антибиотикотерапии у пациентов со стабильной коронарной недостаточностью. Исследуемая группа из 2172 человек и контрольная из 2201 получали кларитромицин по 500 мг/день в течение двух недель либо плацебо. Значимого влияния лечения на исход заболевания обнаружено не было, при этом уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний оказался значительно выше в группе, получавшей кларитромицин. На основании этих результатов был сделан вывод о неэффективности краткосрочного лечения кларитромицином пациентов со стабильной коронарной недостаточностью [50].

Jeffrey L. Anderson et al. (1999 г.) проводили рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование с участием 302 пациентов с коронарной недостаточностью и положительными титрами антител к *S. pneumoniae* (150 человек исследуемой группы и 152 плацебо-контрольной). Результаты исследования по-

казали, что лечение азитромицином (по 500 мг/день в течение трех дней, затем по 500 мг в неделю в течение трех месяцев) может приводить к снижению уровня четырех маркеров воспаления (С-реактивного белка, IL-1, IL-6, TNF- α) через 6 месяцев ($p = 0,011$) [51].

Dirk Sander et al. (2004 г.) определяли эффект 30-дневного лечения рокситромицином на изменение ТИМ общей сонной артерии у 125 Сp-сероположительных пациентов с прогрессирующим утолщением комплекса интимы-медиа каротидных артерий. У 62 больных, получавших рокситромицин, отмечалось сокращение прогрессирующих изменений ТИМ в течение первых двух лет после лечения по сравнению с пациентами, не получавшими терапии (0,07 [0,045–0,095] и 0,11 [0,088–0,132] соответственно; $p < 0,01$) [52].

Таким образом, все вышеописанные исследования не дают однозначных результатов и не отвечают на вопрос взаимосвязи атеросклероза с инфекцией *S. pneumoniae*, которая может как непосредственно запускать проатерогенные механизмы и приводить к дестабилизации бляшек, так и быть «невинным соучастником», только модулирующим уже начавшийся процесс атеросклеротического воспаления.

Одной из возможных причин повреждения артериальной стенки и, как следствие, запуска атерогенеза являются вирусы герпеса. Из восьми известных представителей Herpesviridae наибольшую роль в развитии атеросклероза в исследованиях отводят вирусам простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирусу (ЦМВ) и вирусу Эпштейн–Барр (ВЭБ). Эта теория получила обоснование благодаря экспериментам Y.C. Fabricant et al. (1978 г.), Alexandra Lucas et al. (1998 г.), которые продемонстрировали, что вирус Марека (герпес-вирус птиц) вызывает атеросклеротические изменения у цыплят [53, 54]. Kariuki Njenga et al. (1996 г.) при исследовании образцов аорты и плечевого ствола в группах цыплят, зараженных вирусом Марека или получавших холестеринсодержащий рацион, не обнаружили атеросклеротических изменений, а в образцах из группы, получавших пищу с дополнительным содержанием холестерина (ХС), выявили значительное утолщение артериальной стенки и скопление «пенных» клеток [55].

Earl. P. Benditt et al. (1983 г.) обследовали при помощи *in situ* гибридизации образцы стенки аорты, полученные от пациентов после коронарного шунтирования. Вирусный геном (мРНК) ВПГ был обнаружен в 11 образцах, в части из них были выявлены признаки раннего атеросклероза. Авторы доказали, что ВПГ мо-

жет инфицировать гладкие мышечные клетки человека *in vitro* и пролиферировать в их культуре (100-кратное увеличение титра вирусов за 48 ч), при этом подобных изменений при инфицировании клеток ЦМВ или ВЭБ не наблюдалось [56]. Обширное понимание проблемы герпес-ассоциированного атеросклероза дают более современные исследования, посвященные присутствию вирусных нуклеиновых кислот в образцах артериальной ткани с использованием *in situ* гибридизации и ПЦР. Dimosthenis Kotronias et al. (2005 г.) выявили корреляционную связь между инфицированием ВПГ и атеросклерозом коронарных артерий. Авторы определяли наличие ВПГ в образцах коронарных артерий с ранней и поздней степенью атеросклероза. Исследовали 42 препарата артериальной ткани умерших от инфаркта миокарда (ИМ-группа) и 28 образцов, полученных при аутопсии молодых жертв без сердечно-сосудистой патологии, умерших от несовместимых с жизнью повреждений (контрольная группа). В ИМ группе ДНК ВПГ была идентифицирована в 43 % случаев с помощью вложенной ПЦР и в 38 % — при помощи *in situ* гибридизации с амплификацией тирамидного сигнала (ИСГ-АТС). В двух образцах, положительных по ПЦР, но отрицательных по ИСГ-АТС, наблюдались признаки тромбоза и кальцификации. Обнаруженная ДНК ВПГ в большей степени была локализована в гладких мышечных и эндотелиальных клетках, частично — в макрофагах и лимфоцитах, инфильтрирующих область атеросклеротической бляшки. В контрольной группе ДНК ВПГ выявлена в 25 % случаев методами вложенной ПЦР и ИСГ-АТС, в шести из них обнаружены изменения, характерные для раннего атеросклероза — утолщение интимы, фокальные скопления гладких мышечных клеток, «пенные» клетки. ДНК ВПГ локализовалась преимущественно в эндотелиальных и гладких мышечных клетках, макрофагах. Полученные данные позволили предполагать, что в инфицированном ВПГ эндотелии имеют место ранние функциональные изменения, характерные для атеросклероза [57].

Philip F. Binkley et al. (2013 г.) сравнивали концентрации провоспалительных цитокинов, ICAM-1 и антитела против кодированной ВЭБ дезоксиридин трифосфат нуклеотидгидролазы (dUTPase) — раннего вирусного протеина в крови 299 пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда (ОИМ). При ОИМ наблюдался самый высокий уровень IL-6, ICAM-1 и dUTPase. Полученные данные могли указывать на то, что экспрессируемая ВЭБ dUTPase способна стимулировать

моноциты к продукции цитокинов и активации эндотелиальных клеток. Таким образом, для запуска каскада провоспалительных реакций достаточно низкого содержания вирусного материала, который может не выявляться при исследовании фрагментов атеросклеротических повреждений [58].

Yasuhiko Hirabayashi et al. (2003 г.) наблюдали клинический случай 23-летней японской женщины без сопутствующей патологии, у которой было выявлено утолщение комплекса интимы-медиа каротидной артерии в период заболевания острой ЦМВ инфекции. Изменения сосудистой стенки у данной пациентки регрессировали через три недели после окончания курса противовирусного лечения [59].

Morteza Izadi et al. (2012 г.) изучали сосудистую стенку коронарных артерий 105 пациентов после коронарного шунтирования и 53 образца внутренних грудных артерий тех же больных (контроль). ДНК ЦМВ была положительной в 26,7 % случаев и не в одном из контрольных образцов. Для определения связи инфицирования ЦМВ и острой коронарной недостаточности авторами был проведен мультивариабельный логистический регрессионный анализ. Выявлено, что присутствие ЦМВ является независимым фактором, повышающим риск развития острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии [60].

По мнению James M. Gulizia et al. (1995 г.), роль ЦМВ в развитии коронарных осложнений весьма сомнительна. Авторы определяли влияние инфицированной ЦМВ ткани сердечного аллотрансплантата на развитие коронарной недостаточности и облитерации коронарных артерий у реципиентов. Был обследован 41 фрагмент коронарных артерий, полученных от человеческих аллотрансплантатов сердца, и 22 донорских образца сердец жертв, погибших от травм. ДНК ЦМВ была выявлена в 19,5 % образцов аллотрансплантатов и в 4,5 % контрольной группы, что указывало на отсутствие связи развития артериопатии после трансплантации с геномом ЦМВ [61].

Согласно данным David S. Siscovick et al. (2000 г.), риск инфаркта миокарда и коронарной недостаточности ассоциирован с наличием антител (IgG) к ВПГ-1 (2,0; 95 % CI 0,7–1,8), и никак не связан с сероположительностью к ЦМВ [62]. Cairistine Grahame-Clarke et al. (2003 г.) выяснили, что существует связь между наличием эндотелиальной дисфункции у субъектов сероположительных к ЦМВ, но не к ВПГ [63]. Paul M. Ridker et al. (1998 г.) не обнаружили взаимосвязи между риском инфаркта

миокарда или инсульта и наличием в сыворотке крови антител к ВПГ или ЦМВ [64]. По результатам исследований Christine Espinola-Klein et al. (2000 г.), ранний и выраженный атеросклероз каротидных артерий ассоциируется с присутствием IgG к ЦМВ [22]. Abdullah Al-Ghambdi et al. (2012 г.) определили, что присутствие IgG к ЦМВ ассоциировано с атеросклерозом, а в группе больных с положительными титрами антител к ЦМВ и ВЭБ поражение сосудов встречается чаще [65].

Несмотря на противоречивость сероэпидемиологических исследований, результатов ПЦР-идентификации вирусных нуклеиновых кислот в образцах атеросклеротически измененных артерий, роль вирусов герпеса в развитии и прогрессировании атеросклероза представляется достаточно патогенетически обоснованной.

Hsien-Yen Hsu et al. (1995 г.) установили, что инфицирование ВПГ-1 гладких мышечных клеток артерий усиливает экспрессию мРНК рецептора ЛПНП и транскрипцию его гена, что соответствует усилению процессов связывания и накопления ЛПНП в клетках. Выявлено, что ВПГ-1 усиливает синтез эфира холестерина (ЭХ) и собственно холестерина, *de novo* повышая активность 3-гидрокси-3-метилглутрил-КоА (ГМГ-КоА) редуктазы, угнетает процессы высвобождения холестерина из клетки и гидролиз ЭХ, воздействуя на гидролазы эфира холестерина (АСЕН и НСЕН). Была установлена роль вирусной протеинкиназы (ВПК) в аккумуляции ЭХ при помощи мутантного ВПГ-1 с отсутствием гена, кодирующего ВПК. Накопление ЭХ значительно усиливалось (более чем в 50 раз) в клетках, инфицированных ВПГ-1, по сравнению с неинфицированными, при этом мутантная форма ВПГ-1 ВПК- влияла на процессы накопления ЭХ в незначительной мере [66].

Michael Weiss et al. (2004 г.) показали, что ЦМВ может блокировать активность эндотелиального оксида азота (NO), приводить к дисфункции эндотелия и запускать атерогенез. NO – эндогенный вазодилататор, который предотвращает воспаление и пролиферацию гладких мышечных клеток сосудистой стенки, адгезию и инфильтрацию лейкоцитов. Выявлено, что у реципиентов сердечного трансплантата, инфицированного ЦМВ, наблюдались выраженная артериопатия, повышение уровней асимметричного диметиларгинина (ADMA) и эндогенного ингибитора синтазы оксида азота [67].

Cynthia A. Bolovan-Fritts et al. (2004 г.) выявили, что при ЦМВ инфекции индуцируется фракталкин (CX₃CL₁) – атипичный хемокин, который играет важную роль в развитии много-

численных воспалительных заболеваний, включая атеросклероз [68]. В своем эксперименте авторы сравнивали уровень индуцированного фракталкина в культурах эндотелиальных клеток, взаимодействовавших с моноцитами периферической крови (МЦПК), полученными от ЦМВ-сероположительных и ЦМВ-серонегативных доноров. Результаты показали, что в присутствии ЦМВ антигенов МЦПК ЦМВ-сероположительных доноров продуцируются факторы, которые индуцируют фракталкин в эндотелиальных клетках. Была предложена модель механизма запуска фракталкина посредством ЦМВ. Выявлено, что фракталкин индуцируется под действием IFN- γ и TNF- α , вырабатываемых антиген-стимулированными CD4⁺ Т-клетками. Индукция фракталкина приводит к формированию фракталкинового градиента, что привлекает новые воспалительные клетки (в том числе макрофаги, натуральные киллеры, CD8⁺ лимфоциты, нейтрофилы), приводит к прогрессированию воспаления и повреждению ткани [69, 70, 71].

Pablo J.E.J. van de Berg et al. (2012 г.) подтвердили данные Cynthia A. Bolovan-Fritts et al. и предложили модель повреждения неинфицированных эндотелиальных клеток при латентной ЦМВ инфекции. Полученные ими результаты показали, что при инфекции формируется пул высокодифференцированных CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, которые экспрессируют рецепторы CX₃CR1 и CXCR3 и мигрируют в ответ на продукцию эндотелиальными клетками их лигандов – фракталкина и IP-10. В свою очередь эндотелиальные клетки продуцируют оба хемокина под действием факторов секретируемых МЦПК, стимулированных антигеном ЦМВ. При латентной инфекции локальная реактивация ЦМВ ведет к поддержанию пула эффекторных CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток и продукции воспалительных факторов, что формирует системный иммунный ответ. Системная активация иммунитета может приводить к активизации эндотелиальных клеток, которые привлекают специфичные к ЦМВ Т-лимфоциты [72].

Sara Botto et al. (2011 г.) предложили возможный вариант объяснения механизма, благодаря которому ЦМВ индуцирует заболевания сосудов, в том числе и атеросклероз. Согласно их данным, IL-6, содержащийся в секретоме ЦМВ в большом количестве, принимает участие в регуляции ингибитора апоптоза сурвивина и его функций. В эксперименте с моделированием ангиогенеза в культурах эндотелиальных клеток, стимулированных секретомой ЦМВ, нейтрализация IL-6 или его рецептора приво-

дила к подавлению активности сурвинуина, активации каспазы-3 и 7, апоптозу и быстрому регрессированию капиллярной сети [73].

Рядом авторов выявлено влияние герпес-вирусной инфекции на свертывающую систему крови, что может приводить не только к повреждению эндотелиальной ткани и запуску воспаления в ней, но и к атеротромбозу. ВПГ способен изменить антикоагулянтные свойства эндотелия на прокоагулянтные, влияя на превращение протромбина в тромбин в протромбиназном комплексе, усиливая агрегацию тромбоцитов [74]. Edward L.G. Pryzdial et al. (1994 г.) определили, что ЦМВ содержит на своей поверхности прокоагулянтный фосфолипид (проФЛ), способствующий формированию комплекса активной протромбиназы и образованию тромбина [75]. M.R. Sutherland et al. (1997 г.) выяснили, что оболочка ВПГ-1 и ВПГ-2 включает проФЛ, подобно ЦМВ. Обнаружено, что все три вируса имеют на своей поверхности подобный тканевому фактору компонент, благодаря которому они способны активировать непосредственно фактор X в присутствии Ca^{2+} и фактора VII/VIIa [76]. Был описан возможный механизм запуска коагуляции ВПГ, при котором синтезируемый инфицированными эндотелиальными клетками вирусный гликопротеин С экспрессируется на их поверхности и выступает в роли участка связывания для фактора X, что запускает каскад реакций и приводит к синтезу тромбина [77].

Информативными оказались эксперименты с мышами, у которых отсутствуют аполипопротеины E (апоЕ-/-мыши). Dagmar G. Alber et al. (2000 г.) продемонстрировали, что заражение мышинным γ -герпес-вирусом-68 (МГВ-68) приводит к атеросклерозу у апоЕ-/-мышей [78]. Dagmar G. Alber et al. (2002 г.) провели еще одно исследование, доказывающее, что развитие атеросклероза является результатом специфического проявления определенной вирусной инфекции, а не системным иммунным ответом на присутствие любого герпес-вируса [79].

Таким образом, роль вирусов герпеса, как этиологических факторов атеросклероза, была тщательно исследована в последние 20 лет и на данный момент подкреплена многочисленными данными. Накапливается все больше молекулярно-биологических свидетельств участия ВПГ, ЦМВ, ВЭБ в процессах повреждения и поддержания воспаления в эндотелии, аккумуляции холестерина, изменения коагуляционных свойств эндотелия. В литературе приводятся многочисленные результаты серозидемиологических исследований, выявлений геномов вирусов в поврежденных сосудах. Противоречивые

результаты, получаемые различными исследователями, ставят под сомнение участие герпес-вирусов непосредственно в запуске атерогенеза и возвращают к идее о «соучастии» инфекционных агентов в уже сформированном комплексном процессе воспаления сосудистой стенки.

В последние годы появляется все больше информации о том, что риск коронарной недостаточности и инсульта возрастает при гриппе [80]. Сообщается, что вакцинация против гриппа сокращает случаи госпитализации по поводу различных сердечно-сосудистых заболеваний (включая инсульты и смерть) среди больных с острым коронарным синдромом [81]. Morteza Naghavi et al. (2003 г.) выявили, что в фрагментах аорты с атеросклеротическими бляшками у инфицированных вирусом гриппа типа А апоЕ-/-мышей наблюдается значительная инфильтрация интимы воспалительными (Т-лимфоциты и макрофаги) и гладкими мышечными клетками [82]. Tyumen T. Keller et al. (2008 г.) анализировали специфический ответ к вирусу гриппа А Т-клеток в атеросклеротических бляшках и периферической крови одних и тех же пациентов с атеросклерозом сонных артерий. Выявлено, что Т-лимфоциты, полученные из атеросклеротических бляшек, в 50 % случаев более чувствительны к гриппу А, чем Т-лимфоциты периферической крови тех же пациентов. Это свидетельствовало о пролиферации клонов специфических к вирусу гриппа А Т-клеток в месте атеросклеротического повреждения [83].

В последние годы возможной ассоциации гепатита С (HCV) с атерогенезом посвящается все больше исследований. Mei-Hsuan Lee et al. (2010 г.) выяснили, что риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний выше у пациентов с наличием антител к гепатиту С, чем у серонегативных (2,7 и 1,0 % для HCV-сероположительных и HCV-серонегативных соответственно; $p < 0,001$) [84]. Christine M. Arcari et al. (2006 г.) не выявили никакой связи между случаями острого инфаркта миокарда и HCV-сероположительностью [85]. Maria Boddi et al. (2009 г.) показали, что HCV может локализоваться в атеросклеротических бляшках каротидных артерий, а следовательно, участвовать в атерогенезе. При постановке ПЦР, РНК HCV была выявлена в 7 из 10 образцов бляшек каротидных артерий от HCV-сероположительных пациентов, и ни в одном из 9 образцов, соответствующих отсутствию антител к HCV [86]. Yuko Ishizaka et al. (2003 г.) исследовали взаимосвязь между атеросклерозом каротидных артерий и присутствием ядерного белка HCV. Бляшки в каротидных артериях чаще встречались у пациентов, положительных

по ядерному белку HCV (64 %), чем у пациентов с его отсутствием (24 %), $p < 0,0001$ [87].

Hugh S. Marcus et al. (1998 г.), изучая влияние *H. pylori* на развитие атеросклероза, обследовали 238 пациентов с ишемическим инсультом и ТИА, группа контроля составила 119 человек. Пациенты были разделены на 4 подгруппы: с заболеванием крупных сосудов (со стенозом каротидных либо вертебральных артерий не менее 50 %), с лакунарным инсультом, с кардиоэмболическим инсультом, с более чем одной причиной инсульта. При проведении ИФА *H. pylori* (Hr) чаще обнаруживался в сыворотках крови исследуемых пациентов, чем в контрольной группе (58,8 и 44,5 % соответственно, $p = 0,01$), и одинаково часто у пациентов с инсультами и ТИА (59,6 и 58,6 %, $p = 0,9$). Hr-сероположительность ассоциировалась со стенозом крупных сосудов и лакунарными инсультами, связь с кардиоэмболическими инсультами была статистически незначимой. На основании полученных результатов авторы предлагают считать инфицирование *H. pylori* фактором риска развития цереброваскулярных заболеваний [88]. Sebastian F. Ameriso et al. (2001 г.) выяснили, что ДНК *H. pylori* присутствует в 53 % образцов пораженных атеросклерозом сонных артерий, в половине случаев микроорганизм визуализировали при специфическом окрашивании. Было продемонстрировано, что в 75 % случаев ICAM-1 экспрессируется в бляшках в присутствии ДНК *H. pylori*, что свидетельствовало о наличии связи между присутствием микроорганизма и воспалением сосудистой стенки [89]. Ряду исследователей не удалось обнаружить связи между инфекцией *H. pylori* и повреждением артерий при различных сердечно-сосудистых заболеваниях [90–92].

Abhiram Prasad et al. (2002 г.) было установлено, что присутствие IgG сразу в нескольких инфекционных агентах («инфекционной накладке») является фактором риска нарушения функций эндотелия сосудов [3]. Christine Espinola-Klein et al. (2002 г.) продемонстрировали взаимосвязь между «инфекционной накладкой» и атеросклерозом каротидных артерий. У 504 пациентов измерялась ТИМ и определялись антитела к *S. pneumoniae*, *H. pylori*, *H. influenza*, *M. pneumoniae*, ЦМВ, ВЭБ, ВПГ-1 и ВПГ-2. У пациентов с высоким уровнем «инфекционной накладки» наблюдалось более выраженное прогрессирование атеросклероза сонных артерий, чем у пациентов с низким уровнем «инфекционной накладки» [93]. Paul Khairy et al. (2003 г.) в своем исследовании не обнаружили никакого влияния сероположительности к ЦМВ, ВЭБ,

S. pneumoniae, *H. pylori* на дисфункцию сосудистого эндотелия, как индивидуально для каждой инфекции, так и в форме «инфекционной накладки» [94].

Таким образом, изучив и проанализировав данные зарубежных исследований, выявлено, что различные инфекционные агенты могут быть задействованы в развитии атеросклероза как по отдельности, так и в комплексе. Бактерии и вирусы могут участвовать в процессах формирования и дестабилизации атеросклеротических бляшек, приводить к повреждению эндотелия, запускать в нем системные иммунные реакции и коагуляционные механизмы, индуцировать клеточную инфильтрацию и выработку провоспалительных факторов. Наличие взаимосвязи инфекции *S. pneumoniae* с атеросклерозом является противоречивым. Участие вирусов герпеса в атерогенезе на сегодняшний день определено не в полной мере. На данный момент не существует единого мнения о том, является ли роль инфекционных патогенов в атеросклеротическом воспалении первичной, либо они потенцируют уже начавшийся процесс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Department of Health Statistics and Informatics World Health Organization, Geneva April 2011. Causes of death 2008: data sources and methods Available from: URL: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/cod_2008_sources_methods.pdf.
2. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352, N 16. P. 1685–1689.
3. Prasad A., Zhu J., Halcox J.P. et al. Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction // Circulation. 2002. Vol. 106, N 2. P. 184–190.
4. Krebs P., Scandella E., Bolinger B. et al. Chronic immune reactivity against persisting microbial antigen in the vasculature exacerbates atherosclerotic lesion formation // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2007. Vol. 27, N 10. P. 2206–2213.
5. Edfeldt K., Agerberth B., Rottenberg M.E. et al. Involvement of the antimicrobial peptide LL-37 in human atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2006. Vol. 26, N 7. P. 1551–1557.
6. Плоткин В.Я., Воронель В.Л., Зарипова З.А. и др. Энтеровирусы и функция эндотелия в остром периоде инфаркта миокарда. Сообщение 3 // Вестн. СПбГУ. Серия 11. Медицина. 2008. Вып. 4. С. 3–12.
7. Kwon T.W., Kim D.K., Ye J.S. et al. Detection of enterovirus, cytomegalovirus, and *Chlamydia pneumoniae* in atheromas // J. Microbiol. 2004. Vol. 42, N 4. P. 299–304.
8. Kuo H.K., Fujise K. Human papillomavirus and cardiovascular disease among U.S. women in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003

- to 2006 // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. Vol. 58, N 19. P. 2001–2006.
9. **Choi J.I., Chung S.W., Kang H.S. et al.** Establishment of Porphyromonas gingivalis heat-shock-protein-specific T-cell lines from atherosclerosis patients // J. Dent. Res. 2002. Vol. 81, N 5. P. 344–348.
 10. **Kuo C.C., Jackson L.A., Campbell L.A., Grayston J.T.** *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) // Clin. Microbiol. Rev. 1995. Vol. 8, N 4. P. 4. 451–461.
 11. **Saikku P., Leinonen M., Mattila K. et al.** Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction // Lancet. 1988. Vol. 2, N 8618. P. 983–986.
 12. **Godzik K.L., O'Brien E.R., Wang and S.K., Kuo C.C.** *In vitro* susceptibility of human vascular wall cells to infection with *Chlamydia pneumoniae* // J. Clin. Microbiol. 1995. Vol. 33, N 9. P. 2411–2414.
 13. **Kalayoglu M.V., Byrne G.I.** Induction of macrophage foam cell formation by *Chlamydia pneumoniae* // J. Infect. Dis. 1998. Vol. 177, N 3. P. 725–729.
 14. **Glader C.A., Boman J., Saikku P. et al.** The pro-atherogenic properties of lipoprotein(a) may be enhanced through the formation of circulating immune complexes containing *Chlamydia pneumoniae*-specific IgG antibodies // Eur. Heart J. 2000. Vol. 21, N 8. P. 639–646.
 15. **Benagiano M., Azzurri A., Ciervo A. et al.** T helper type 1 lymphocytes drive inflammation in human atherosclerotic lesions // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2003. Vol. 100, N 11. P. 6658–6663.
 16. **Benagiano M., Munar F., Ciervo A. et al.** *Chlamydomytila pneumoniae* phospholipase D (CpPLD) drives Th17 inflammation in human atherosclerosis // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2012. Vol. 109, N 4. P. 1222–1227.
 17. **Rödel J., Woytas M., Groh A. et al.** Production of basic fibroblast growth factor and interleukin 6 by human smooth muscle cells following infection with *Chlamydia pneumoniae* // Infect. Immun. 2000. Vol. 68, N 6. P. 3635–3641.
 18. **Kol A., Sukhova G.K., Lichtman A.H., Libby P.** Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor- α and matrix metalloproteinase expression // Circulation. 1998. Vol. 98, N 4. P. 300–307.
 19. **Clancy R., Ren Z., Pang G. et al.** Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection may promote coronary artery disease in humans through enhancing secretion of interleukin-4 // Clin. Experim. Immunol. 2006. Vol. 146, N 2. P. 197–202.
 20. **Vainas T., Kurvers H.A., Mess W.H. et al.** *Chlamydia pneumoniae* serology is associated with thrombosis-related but not with plaque-related microembolization during carotid endarterectomy // Stroke. 2002. Vol. 33, N 5. P. 1249–1254.
 21. **Tiran A., Gruber H.J., Graier W.F. et al.** Aspirin inhibits *Chlamydia pneumoniae*-induced nuclear factor-kappa B activation, cytokine expression, and bacterial development in human endothelial cells // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2002. Vol. 22, N 7. P. 1075–1080.
 22. **Espinola-Klein C., Rupprecht H.J., Blankenberg S. et al.** Are morphological or functional changes in the carotid artery wall associated with *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, cytomegalovirus, or herpes simplex virus infection? // Stroke. 2000. Vol. 31, N 9. P. 2127–2133.
 23. **Markus H.S., Sitzer M., Carrington D. et al.** *Chlamydia pneumoniae* infection and early asymptomatic carotid atherosclerosis // Circulation. 1999. Vol. 100, N 8. P. 832–837.
 24. **Sander D., Winbeck K., Klingelhöfer J. et al.** Enhanced progression of early carotid atherosclerosis is related to *Chlamydia pneumoniae* (Taiwan acute respiratory) seropositivity // Circulation. 2001. Vol. 103, N 10. P. 1390–1395.
 25. **Schmidt C., Hulthe J., Wikstrand J. et al.** *Chlamydia pneumoniae* seropositivity is associated with carotid artery intima-media thickness // Stroke. 2000. Vol. 31, N 7. P. 1526–1531.
 26. **Cook P.J., Honeybourne D., Lip G.Y. et al.** *Chlamydia pneumoniae* antibody titers are significantly associated with acute stroke and transient cerebral ischemia: the West Birmingham Stroke Project // Stroke. 1998. Vol. 29, N 2. P. 404–410.
 27. **Elkind M.S., Lin I.F., Grayston J.T., Sacco R.L.** *Chlamydia pneumoniae* and the risk of first ischemic stroke: The Northern Manhattan Stroke Study // Stroke. 2000. Vol. 31, N 7. P. 1521–1525.
 28. **Strachan D.P., Carrington D., Mendall M.A. et al.** Relation of *Chlamydia pneumoniae* serology to mortality and incidence of ischaemic heart disease over 13 years in the caerphilly prospective heart disease study // B. M. J. 1999. Vol. 318, N 7190. P. 1035–1040.
 29. **Alamowitch S., Labreuche J., Touboul P.J. et al.** *Chlamydia pneumoniae* seropositivity in aetiological subtypes of brain infarction and carotid atherosclerosis: a case-control study // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2008. Vol. 79, N 2. P. 147–151.
 30. **Wald N.J., Law M.R., Morris J.K. et al.** *Chlamydia pneumoniae* infection and mortality from ischemic heart disease: large prospective study // B. M. J. 2000. Vol. 321, N 7255. P. 204–207.
 31. **Brykczynski M., Zych A., Gorący I.** Evaluation of the level of antibodies against *Chlamydomytila (Chlamydia) pneumoniae* in post-surgery heart ischaemia patients and their clinical conditions – a six-year study // Arch. Med. Sci. 2010. Vol. 6, N 2. P. 214–220.
 32. **Siscovick D.S., Schwartz S.M., Caps M. et al.** *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerotic risk in populations: the role of seroepidemiology // J. Infect. Dis. 2000. Vol. 181. Suppl. 3. P. s417–s420.
 33. **Boman J., Hammerschlag M.R.** *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis: critical assessment of diagnostic methods and relevance to treatment studies // Clin. Microbiol. Rev. 2002. Vol. 15, N 1. P. 1–20.
 34. **Maraha B., Berg H., Kerver M. et al.** Is the perceived association between *Chlamydia pneumoniae* and vascular diseases biased by methodology? // J. Clin. Microbiol. 2004. Vol. 42, N 9. P. 3937–3941.
 35. **LaBiche R., Koziol D., Quinn T. C. et al.** Presence of *Chlamydia pneumoniae* in human symptomatic and asymptomatic carotid atherosclerotic plaque // Stroke. 2001. Vol. 32, N 4. P. 855–860.
 36. **Bartels C., Maass M., Bein G. et al.** Association of serology with the endovascular presence of *Chlamydia*

- pneumoniae* and cytomegalovirus in coronary artery and vein graft disease // *Circulation*. 2000. Vol. 101, N 2. P. 137–141.
37. Prager M., Türel Z., Speidl W.S. et al. *Chlamydia pneumoniae* in carotid artery atherosclerosis: a comparison of its presence in atherosclerotic plaque, healthy vessels, and circulating leukocytes from the same individuals // *Stroke*. 2002. Vol. 33, N 12. P. 2756–2761.
 38. Smieja M., Mahony J., Petrich A. et al. Association of circulating *Chlamydia pneumoniae* DNA with cardiovascular disease: a systematic review // *BMC Infect. Dis.* 2002. Vol. 2. P. 21.
 39. Kuo C.C., Grayston J.T., Campbell L.A. et al. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) in coronary arteries of young adults (15–34 years old) // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1995. Vol. 92, N 15. P. 6911–6914.
 40. Yamashita K., Ouchi K., Shirai M. et al. Distribution of *Chlamydia pneumoniae* infection in the atherosclerotic carotid artery // *Stroke*. 1998. Vol. 29, N 4. P. 773–778.
 41. Kaplan M., Yavuz S.S., Cinar B. et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques of carotid artery by polymerase chain reaction // *Int. J. Infect. Dis.* 2006. Vol. 10, N 2. P. 116–123.
 42. Virok D., Kis Z., Karai L. et al. *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic middle cerebral artery // *Stroke*. 2001. Vol. 32, N 9. P. 1973–1976.
 43. Jackson L.A., Campbell L.A., Kuo C.C. et al. Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from a carotid endarterectomy specimen // *J. Infect. Dis.* 1997. Vol. 176, N 1. P. 292–295.
 44. Valassina M., Migliorini L., Sansoni A. et al. Search for *Chlamydia pneumoniae* genes and their expression in atherosclerotic plaques of carotid arteries // *J. Med. Microbiol.* 2001. Vol. 50, N 3. P. 228–232.
 45. Farsak B., Yildirim A., Akyon Y. et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* DNA in human atherosclerotic plaques by PCR // *J. Clin. Microbiol.* 2000. Vol. 38, N 12. P. 4408–4411.
 46. Meijer A., J. van Der Vliet A., Roholl P.J. et al. *Chlamydia pneumoniae* in abdominal aortic aneurysms: abundance of membrane components in the absence of heat shock protein 60 and DNA // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999. Vol. 19, N 11. P. 2680–2686.
 47. Fong I.W., Chiu B., Viira E. et al. De Novo induction of atherosclerosis by *Chlamydia pneumoniae* in a rabbit model // *Infect. Immun.* 1999. Vol. 67, N 11. P. 6048–6055.
 48. Fong I.W., Chiu B., Viira E. et al. Influence of clarithromycin on early atherosclerotic lesions after *Chlamydia pneumoniae* infection in a rabbit model // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002. Vol. 46, N 8. P. 2321–2326.
 49. Muhlestein J.B., Anderson J.L., Hammond E.H. et al. Infection with *Chlamydia pneumoniae* accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model // *Circulation*. 1998. Vol. 97, N 7. P. 633–636.
 50. Jespersen C.M., Als-Nielsen B., Damgaard M. et al. Randomised placebocontrolled multicentre trial to assess shortterm clarithromycin for patients with stable coronary heart disease: CLARICOR trial // *BMJ*. 2006. Vol. 332, N 7532. P. 22–27.
 51. Anderson J.L., Muhlestein J.B., Carlquist J. et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for *Chlamydia pneumoniae* infection: The Azithromycin in Coronary Artery Disease: Elimination of Myocardial Infection with Chlamydia (ACADEMIC) study // *Circulation*. 1999. Vol. 99, N 12. P. 1540–1547.
 52. Sander D., Winbeck K., Klingelhöfer J. et al. Progression of early carotid atherosclerosis is only temporarily reduced after antibiotic treatment of *Chlamydia pneumoniae* seropositivity // *Circulation*. 2004. Vol. 109, N 8. P. 1010–1015.
 53. Fabricant C.G., Fabricant J., Litrenta M.M., Minick C.R. Virus-induced atherosclerosis // *J. Exp. Med.* 1978. Vol. 148, N 1. P. 335–340.
 54. Lucas A., Dai E., Liu L.Y., Nation P.N. et al. Atherosclerosis in Marek's disease virus infected hypercholesterolemic roosters is reduced by HMGCoA reductase and ACE inhibitor therapy // *Cardiovasc. Res.* 1998. Vol. 38, N 1. P. 237–246.
 55. Njenga M.K., Dangler C.A. Intimal lipid accretion and elevated serum cholesterol in Marek's disease virus-inoculated chickens // *Vet. Pathol.* 1996. Vol. 33, N 6. P. 704–708.
 56. Benditt E.P., Barrett T., McDougall J.K. Viruses in the etiology of atherosclerosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1983. Vol. 80, N 20. P. 6386–6389.
 57. Kotronias D., Kapranos N. Herpes simplex virus as a determinant risk factor for coronary artery atherosclerosis and myocardial infarction // *In Vivo*. 2005. Vol. 19, N 2. P. 351–358.
 58. Binkley P.F., Cooke G.E., Lesinski A. et al. Evidence for the role of Epstein Barr Virus infections in the pathogenesis of acute coronary events // *PloS One*. 2013. Vol. 8, N 1. P. e54008.
 59. Hirabayashi Y., Ishii T., Kodera T. et al. Acute cytomegalovirus infection and transient carotid intimal-medial thickening in a young, otherwise healthy woman // *J. Clin. Microbiol.* 2003. Vol. 41, N 8. P. 3978–3980.
 60. Izadi M., Fazel M., Saadat S. H. et al. Cytomegalovirus localization in atherosclerotic plaques is associated with acute coronary syndromes: report of 105 patients // *Methodist Debakey Cardiovasc. J.* 2012. Vol. 8, N 2. P. 42–46.
 61. Gulizia J.M., Kandolf R., Kendall T.J. et al. Infrequency of cytomegalovirus genome in coronary arteriopathy of human heart allografts // *Am. J. Pathol.* 1995. Vol. 147, N. 2. P. 461–475.
 62. Siscovick D.S., Schwartz S.M., Corey L. et al. *Chlamydia pneumoniae*, herpes simplex virus type 1, and cytomegalovirus and incident myocardial infarction and coronary heart disease death in older adults : the Cardiovascular Health Study // *Circulation*. 2000. Vol. 102, N 19. P. 2335–2340.
 63. Grahame-Clarke C., Chan N.N., Andrew D. et al. Human cytomegalovirus seropositivity is associated with impaired vascular function // *Circulation*. 2003. Vol. 108, N 6. P. 678–683.
 64. Ridker P.M., Hennekens C.H., Stampfer M.J., Wang F. Prospective study of herpes simplex virus,

- cytomegalovirus, and the risk of future myocardial infarction and stroke // *Circulation*. 1998. Vol. 98, N 25. P. 2796–2799.
65. **Al-Ghamdi A.** Role of herpes simplex virus-1, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in atherosclerosis // *Pak. J. Pharm. Sci.* 2012. Vol. 25, N 1. P. 89–97.
 66. **Hsu H.Y., Nicholson A.C., Pomerantz K.B. et al.** Altered cholesterol trafficking in herpesvirus-infected arterial cells. Evidence for viral protein kinase-mediated cholesterol accumulation // *J. Biol. Chem.* 1995. Vol. 270, N 33. P. 19630–19637.
 67. **Weis M., Kledal T.N., Lin K.Y. et al.** Cytomegalovirus infection impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine in transplant arteriosclerosis // *Circulation*. 2004. Vol. 109, N 4. P. 500–505.
 68. **Cayatte A.J., Palacino J.J., Horten K., Cohen R.A.** Chronic inhibition of nitric oxide production accelerates neointima formation and impairs endothelial function in hypercholesterolemic rabbits // *Arterioscler. Thromb.* 1994. Vol. 14, N 5. P. 753–759.
 69. **Bolovan-Fritts C.A., Trout R.N., Spector S.A.** Human cytomegalovirus-specific CD4⁺-T-cell cytokine response induces fractalkine in endothelial cells // *J. Virol.* 2004. Vol. 78, N 23. P. 13173–13181.
 70. **Bolovan-Fritts C.A., Trout R.N., Spector S.A.** High T-cell response to human cytomegalovirus induces chemokine-mediated endothelial cell damage // *Blood*. 2007. Vol. 110, N 6. P. 1857–1863.
 71. **Bolovan-Fritts C.A., Spector S.A.** Endothelial damage from cytomegalovirus-specific host immune response can be prevented by targeted disruption of fractalkine-CX3CR1 interaction // *Blood*. 2008. Vol. 111, N 1. P. 175–182.
 72. **Van de Berg P.J., Yong S.L., Remmerswaal E.B. et al.** Cytomegalovirus-induced effector T cells cause endothelial cell damage // *Clin. Vaccine Immunol.* 2012. Vol. 19, N 5. P. 772–779.
 73. **Botto S., Streblov D.N., DeFilippis V. et al.** IL-6 in human cytomegalovirus secretome promotes angiogenesis and survival of endothelial cells through the stimulation of survivin // *Blood*. 2011. Vol. 117, N 1. P. 352–361.
 74. **Visser M.R., Tracy P.B., Vercellotti G.M. et al.** Enhanced thrombin generation and platelet binding on herpes simplex virus-infected endothelium // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1988. Vol. 85, N 21. P. 8227–8230.
 75. **Prydzial E.L., Wright J.F.** Prothrombinase assembly on an enveloped virus: evidence that the cytomegalovirus surface contains procoagulant phospholipid // *Blood*. 1994. Vol. 84, N 11. P. 3749–3757.
 76. **Sutherland M.R., Raynor C.M., Leenknecht H. et al.** Coagulation initiated on herpesviruses // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1997. Vol. 94, N 25. P. 13510–13514.
 77. **Livingston J.R., Sutherland M.R., Friedman H.M., Prydzial E.L.** Herpes simplex virus type 1-encoded glycoprotein C contributes to direct coagulation Factor X-virus binding // *Biochem. J.* 2006. Vol. 393, pt. 2. P. 529–535.
 78. **Alber D.G., Powel K.L., Goodwin D.A. et al.** Herpesvirus infection accelerates atherosclerosis in the apolipoprotein E-deficient mouse // *Circulation*. 2000. Vol. 102, N 7. P. 779–785.
 79. **Alber D.G., Vallance P., Powell K.L.** Enhanced atherogenesis is not an obligatory response to systemic herpesvirus infection in the apoE-deficient mouse: comparison of murine gamma-herpesvirus-68 and herpes simplex virus-1 // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002. Vol. 22, N 5. P. 793–798.
 80. **Madjid M., Aboshady I., Awan I. et al.** Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship? // *Tex. Heart Inst. J.* 2004. Vol. 31, N 1. P. 4–13.
 81. **Phrommintikul A., Kuanprasert S., Wongcharoen W. et al.** Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome // *Eur. Heart J.* 2011. Vol. 32, N 14. P. 1730–1757.
 82. **Naghavi M., Wyde P., Litovsky S. et al.** Influenza infection exerts prominent inflammatory and thrombotic effects on the atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-deficient mice // *Circulation*. 2003. Vol. 107, N 5. P. 762–768.
 83. **Keller T.T., van der Meer J.J., Teeling P. et al.** Selective expansion of influenza A virus-specific T cells in symptomatic human carotid artery atherosclerotic plaques // *Stroke*. 2008. Vol. 39, N 1. P. 174–179.
 84. **Lee M.H., Yang H.I., Wang C.H. et al.** Hepatitis C virus infection and increased risk of cerebrovascular disease // *Stroke*. 2010. Vol. 41, N 12. P. 2894–2900.
 85. **Arcari C.M., Nelson K.E., Netski D.M. et al.** No association between hepatitis C virus seropositivity and acute myocardial infarction // *Clin. Infect. Dis.* 2006. Vol. 43, N 6. P. 53–56.
 86. **Boddi M., Abbate R., Chellini B. et al.** Hepatitis C virus RNA localization in human carotid plaques // *J. Clin. Virol.* 2010. Vol. 47, N 1. P. 72–75.
 87. **Ishizaka Y., Ishizaka N., Takahashi E. et al.** Association between hepatitis C virus core protein and carotid atherosclerosis // *Circ. J.* 2003. Vol. 67, N 1. P. 26–30.
 88. **Markus H.S., Mendall M.A.** *Helicobacter pylori* infection: a risk factor for ischaemic cerebrovascular disease and carotid atheroma // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1998. Vol. 64, N 1. P. 104–107.
 89. **Ameriso S.F., Fridman E.A., Leiguarda R.C., Sevlever G.E.** Detection of *Helicobacter pylori* in human carotid atherosclerotic plaques // *Stroke*. 2001. Vol. 32, N 2. P. 385–391.
 90. **Weiss T.W., Kvakon H., Kaun C. et al.** No evidence for a direct role of *Helicobacter pylori* and *Mycoplasma pneumoniae* in carotid artery atherosclerosis // *J. Clin. Pathol.* 2006. Vol. 59, N 11. P. 1186–1190.
 91. **Whincup P.H., Mendall M.A., Perry I.J. et al.** Prospective relations between *Helicobacter pylori* infection, coronary heart disease, and stroke in middle aged men // *Heart*. 1996. Vol. 75, N 6. P. 568–572.
 92. **Blasi F., Denti F., Erba M. et al.** Detection of *Chlamydia pneumoniae* but not *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques of aortic aneurysms // *J. Clin. Microbiol.* 1996. Vol. 34, N 11. P. 2766–2769.
 93. **Espinola-Klein C., Rupprecht H.J., Blankenberg S. et al.** Impact of infectious burden on progression of carotid atherosclerosis // *Stroke*. 2002. Vol. 33, N 11. P. 2581–2586.
 94. **Khairy P., Rinfret S., Tardif J.C. et al.** Absence of association between infectious agents and endothelial function in healthy young men // *Circulation*. 2003. Vol. 107, N 15. P. 1966–1971.

INFECTIOUS AGENTS IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS

E.A. Statinova, R.Ya. Omelchenko, A.O. Aursalidi

By the beginning of the 21st century, there are more than 25 hypotheses and «theories» of atherosclerosis. 240 factors contributing to the emergence of atherosclerotic changes in the vascular wall have been described. In recent years, a lot of authors are inclined to the view that atherosclerosis is a chronic immune inflammatory process, which proceeds like hypersensitivity reaction of the delayed type. Inflammatory reactions, both during the decompensation of chronic cerebrovascular insufficiency, and atherosclerosis in general, can be caused by persistent infection of brachiocephalic, cerebral and coronary arteries. The aim of this work was to explore and analyze the foreign studies to determine the role of infections in the development of atherosclerotic changes in vessels. It was found that various infectious agents may be involved in the development of atherosclerosis both individually and in combination. Bacteria and viruses can participate in the formation and destabilization of atherosclerotic plaques leading to endothelial damage, launching systemic immune reactions, inducing cell infiltration and production of proinflammatory factors, initiating coagulation in the endothelium. To date there is no consensus about what is the role of infectious pathogens in atherosclerotic inflammation – are they a primary cause or just «bystanders» that potentiate the already started process.

Keywords: bacteria, viruses, atherosclerosis, inflammation.

Статья поступила 2 сентября 2013 г.