

УДК 616.9:616.13.002.2-004.6-092

**ЛАТЕНТНА ІНФЕКЦІЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ШВИДКОГО ПРОГРЕСУВАННЯ  
АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО ПРОЦЕСУ****Крестецька С.Л., Крестецький М.Г., Волянський А.Ю., Коляда О.М., Казмірчук В.В.  
Інститут мікробіології і імунології ім.І.І.Мечникова АМН України, Харків**

Рівень техніки, досягнутий ще у 60-х роках минулого сторіччя, дозволив довести, що запалення у поєднанні з метаболічними факторами ризику відіграє ключову роль у формуванні та розвитку специфічного атеросклеротичного дефекту судинної стінки – атеросклеротичної бляшки (АБ): імунні клітини домінують у ранньому атеросклеротичному ураженні та акумулюють ліпідні включення; їх медіатори стимулюють прогресування захворювання та формування АБ; дисбаланс в імунорегуляторних механізмах призводить до дестабілізації АБ та клінічних маніфестацій [1,2]. На сьогодні позиціонування атеросклерозу (АС) як хронічного запального процесу є загальноприйнятим [1-141].

Оскільки специфічна імунна реакція виникає виключно у відповідь на антигенний стимул – ключовим питанням патогенезу будь-якого імунологічно-опосередкованого патологічного процесу є характер цього антигену. Відповідно до сучасних уявлень основним антигеном, асоційованим з АС, є продукти модифікації ліпопротеїнів низької щільності (*low-density lipoproteins*, LDL) [3,4].

LDL - фізіологічне джерело холестеролу, з якого на 30-40% складається плазматична мембрана всіх клітинних елементів в організмі, при цьому відхилення його інтрацелюлярної концентрації від стандартного рівня може мати драматичні наслідки для фізіології більшості клітин. Основна частина циркулюючого в організмі пулу LDL є компонентом плазми крові, – це сферичні частинки, поверхневий шар яких складається з неетерифікованого холестеролу, сфінголіпідів та поліпептиду аполіпопротеїн В-100 (apoB-100). Проникаючи у тканини крізь ендотелій капілярного русла вони зв'язуються з LDL-рецепторними структурами клітинної поверхні, специфічними до apoB-100, захоплюються шляхом ендцитозу та гідролізуються лізосомальними ферментами з вивільненням холестеролу [5]. Цей шлях поглинання LDL регулюється завдяки ступеню експресії рецепторних структур (який відповідає існуючим пластичним потребам клітини), що запобігає інтрацелюлярній акумуляції ліпопротеїдів в надмірних кількостях [3]. Частинки LDL, які не вступили у цю взаємодію, досить швидко евакуюються з лімфою, що попереджує їх накопичення в екстрацелюлярному просторі.

Перебіг подій, що відбуваються в артеріальних судинах, має принципові відмінності [5]. На шляху від субендотеліального шару судинної стінки (інтими, що не має контакту з лімфатичними капілярами) до медії (що цей контакт має) знаходиться еластична мембрана з досить низькою проникністю для LDL. Наслідком цього є тенденція до накопичення останніх в інтимі у кількостях, що, за умов стабільної гіперліпідемії, можуть десятикратно перевищувати рівень LDL у інтерстиціальних рідинах інших тканин. Очищення судинних стінок від надлишків ліпопротеїнів є фізіологічною функцією макрофагів, на які перетворюються моноцити периферійної крові після міграції у субендотеліальний шар інфільтрованих LDL ділянок артеріальної стінки. Ці клітини адаптовані до варіювання рівня інтрацелюлярного холестеролу в широкому діапазоні: надлишки холестеролу етерифікуються мікросомальною холестеролацилтрансферазою, ефіри холестеролу накопичуються у вигляді цитоплазматичних включень та можуть бути гідролізовані з утворенням вільного холестеролу [3]. Незважаючи на те, що ліпопротеїдна інфільтрація судинної стінки ймовірно призводить до змін деяких функціональних властивостей ендотелію (принаймні підвищення експресії поверхневих адгезивів, відповідальних за трансендотеліальну міграцію моноцитів), - LDL в нативному вигляді, навіть у далеких від фізіологічного рівня концентраціях, не викликають специфічної імунної відповіді [4]. Так, ліпідні стрічки (*fatty streaks*), що вважаються першими візуальними ознаками початку розвитку атеросклеротичного процесу,

можуть спостерігатися і у людей досить молодого віку (навіть у пренатальному періоді онтогенезу, за умов наявності гіперліпідемії у материнському організмі), але, у цих випадках процес ніколи не призводить до виникнення тромботичних ускладнень та, зазвичай, має зворотній розвиток з повним відновленням нормальної структури судинної стінки [6].

Серед чисельних імовірних варіантів модифікації LDL, здатних призвести до надбання ними антигенних властивостей, безперечно відношення до патогенезу атеросклеротичного процесу має окислювальна модифікація [3,4,7-11]: в АБ у значних кількостях присутні продукти окислення LDL (ox-LDL); вплив ox-LDL на експресію індукцибельних адгезинів та їх хемотактична активність значно перевищують аналогічні параметри нативних LDL; саме до ox-LDL специфічна значна частина присутніх у АБ ефektorів клітинної ланки імунітету; рівень сироваткових антитіл до різноманітних епітопів ox-LDL вважається незалежним критерієм прогресування атеросклеротичного ураження. Нарешті, фагоцитоз ox-LDL, опосередкований скавенджер-рецепторними структурами, не має механізмів зворотної негативної регуляції [9] наслідком чого є необмеженість акумуляції ox-LDL та перетворення макрофагів на т.зв. пінисті клітини (*foam cells*, FC) - відверто дегенеративні клітинні форми, що є невід'ємною патоморфологічною ознакою атеросклеротичного ураження.

Відомі різноманітні варіанти переокисної модифікації ліпідів, кінцеві продукти яких мають антигенні та/або тригерні проінфламаторні властивості. Так показано, що навіть мінімальне окислативне пошкодження поверхневих фосфоліпідів LDL може призводити до утворення біологічно активних речовин, здатних ініціювати різні проінфламаторні сигнали [11]. За певного рівня інтенсивності окислювальних процесів виникають високо реактивні малондіальдегід та 4-гідроксіноненал [12], здатні утворювати ковалентні зв'язки (з лізином і гістидином ароВ-100 та інших білків, з фосфоліпідами, що містять аміногрупи). Аналогічним чином формують комплекси з фосфоліпідами та білками альдегідні групи модифікованих жирних кислот [13]. Результатом всіх цих взаємодій є утворення досить широкого спектру імуногенних комплексів [14].

Незважаючи на певний прогрес в ідентифікації імуногенних продуктів окислювальної модифікації LDL, яким саме чином досягається критичний рівень інтенсивності окислення в судинній стінці залишається не до кінця зрозумілим. У сформованому атеросклеротичному ураженні відповідні умови виникають на тлі активації запального процесу та визначаються як окислативний стрес [15]. Проте, на цьому етапі вже існує хибне коло: продукти експресії проінфламаторних генів макрофагів (NO-синтетази, металопротеїнази, FNO- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-6, тощо) створюють умови для інтенсивного окислювання LDL, а під впливом ox-LDL в макрофагах відбувається експресія проінфламаторних генів (шляхом активації ліганд-залежного транскрипційного фактора PPAR- $\gamma$  [16]). Локальне накопичення в судинній стінці ox-LDL призводить до суттєвих змін функціональних властивостей ендотелію: підвищується експресія адгезинів, порушується синтез регуляторів судинного тону та гемостазу, стимулюється міграція у вогнище ураження та активація імунних клітин з відповідною ініціацією нового каскаду запальних подій, поглибленням ендотеліальної дисфункції і підвищенням ризику дестабілізації АБ та розвитку тромботичних ускладнень [17,18].

Нез'ясованим залишається і питання, - чи є ox-LDL єдиним антигеном, що має відношення до патогенезу атеросклеротичного процесу. Надзвичайно цінний у цьому плані матеріал було отримано при дослідженні специфічності ефektorів клітинної ланки імунітету, що накопичуються у вогнищі атеросклеротичного ураження. Встановлено, що 10% CD4+, специфічні по відношенню до oxLDL, однак частина CD4+ специфічна по відношенню до HSP60 (білку теплового шоку) та цілого ряду бактерійних та вірусних антигенів [19]. Більш того, сучасні високочутливі методи дослідження дозволили виділити з уражених ділянок судинного ендотелію ДНК окремих бактерійних і вірусних патогенів [20-22]. Все це сприяло

відновленню інтересу до інфекційної теорії АС, що передбачає участь одного або кількох інфекційних агентів у його виникненні та/або прогресуванні (*William Osler, 1908*). Як бачимо, ще на початку минулого сторіччя подібність чисельних патоморфологічних ознак хронічного інфекційного та атеросклеротичного процесів була досить очевидна. Мікроорганізми є фізіологічним джерелом антигенної стимуляції імунної системи (ІС), при цьому недостатня (для елімінації антигену) ефективність функціонування механізмів специфічної імунної відповіді та реалізація адаптаційного потенціалу патогену призводять до хронізації інфекції, формування специфічних уражень та періодичної активізації локального запального процесу. Навіть, якщо інфікування атеросклеротичних уражень є вторинним, - надзвичайно важко уявити, що це не матиме впливу на перебіг запальних подій.

Відповідно до сучасних уявлень, гіпотетичними механізмами залучення інфекції до атерогенезу є пошкодження ендотелію з наступною ендотеліальною дисфункцією, індукція міграції в субендотеліальний шар клітин моноцитарно-макрофагального ряду та лімфоцитів, підтримка хронічного запального процесу з відповідними змінами цитокінового профілю та підвищенням інтенсивності окислювальної модифікації LDL, стимуляція проліферації гладком'язевих клітин судинної стінки (*smooth muscle cells, SMC*), порушення метаболізму холестеролу та антиапоптичний ефект. Крім того, окремі мікроорганізми здатні провокувати аутоімунні реакції завдяки антигенній мімікрії, зокрема за рахунок білків теплового шоку HSP<sup>1</sup>. Виявлена кореляція між високими титрами антитіл до HSP (зокрема HSP60/65) та високою смертністю від тромботичних ускладнень АС [23-26]. Показана можливість індукції атеросклеротичного процесу у нормохолестеролемічних кроликів імунізацією HSP65 [27]. Аналіз перехресної реактивності з бактерійними антигенами свідчить про ймовірну участь цього механізму в асоціації АС з інфекцією *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* та періодонтальною інфекцією [23,24].

За досить тривалий термін існування інфекційної гіпотези досліджувалося чимало кандидатів на роль етіологічного фактора: *Streptococci* (1931, *Benson et al.*), *Coxsackie B virus* (1968, *Sohal et al.*), *Adenovirus* (1973, *Fabricant et al.*), *Mycoplasma gallisepticum* (1973, *Clyde and Thomas*), *Cytomegalovirus* (1987, *Petrie et al.*), *Herpes simplex virus* (1987, *Hajjar et al.*), *C. pneumoniae* (1988, *Saikku et al.*), *Epstein-Barr virus* (1993, *Straka et al.*), *H. pylori* (1994, *Mendall et al.*), *Mycoplasma fermentans* (1996, *Ong et al.*), *Coxiella burnetti* (1999, *Lovey et al.*), *Porphyromonas gingivalis* (1999, *Chiu et al.*), *Streptococcus sanguis* (1999, *Chiu et al.*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (2000, *Haraszthy et al.*), *Bacteroides forsythus* (2000, *Haraszthy et al.*).

Сучасними критеріями причетності того чи іншого мікробного патогену до виникнення та/або прогресування атеросклеротичного процесу є: (i) дані про розповсюдженість інфекції в популяції та наявність позитивної кореляції між інфікованістю та частотою виникнення атеросклеротичних ускладнень; (ii) присутність ДНК або життєздатних форм патогену у ділянках атеросклеротичного ураження з достовірно більшою частотою, ніж у інтактній судинній стінці; (iii) можливість індукції атеросклеротичного процесу в експериментальних умовах [20].

Дослідження у всіх цих напрямках дозволили виділити певну групу патогенів, наявність яких достовірно пов'язана якщо не з виникненням, то з швидким прогресуванням АС. До них належать представники сімейства *Herpetoviridae* (зокрема CMV, HSV-1, EBV), *Chlamydia Pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Porphyromonas gingivalis*. Ряд досліджень [22,23,28,29] свідчить про наявність жорсткої кореляції між швидкістю

---

<sup>1</sup> HSP (heat shock proteins) - це клас молекул, що експресується як прокаріотичним, так і еукаріотичними клітинами у відповідь на різноманітні стресорні впливи, включаючи температуру, окисдаивний стрес та інфекцію. Внаслідок міжвидової гомологічності може виникнути перехресне реагування між ефекторними механізмами відповіді на бактерійний HSP (зокрема GroEL) та hHSP60 ендотеліальних клітин, що призводить до ендотеліальної дисфункції із наступною ініціацією каскаду запальних реакцій.

прогресування АС та одночасним інфікуванням кількома патогенами з наведеного переліку, зокрема герпесвірусами [22]. Досить очевидно, що множинна хронічна інфекція є ознакою певного рівня декомпенсації системи підтримки імунологічного гомеостазу, а наявність взаємного потенціювання між існуючими дефектами захисних механізмів та масштабами інфікованості здатна негативно впливати на перебіг хронічного запального процесу, і, цілком ймовірно, що виникнення цього „хибного кола” стає впливовим елементом патогенезу на певних стадіях розвитку АС, однак у цій публікації ми зупинимося на ролі окремих патогенів.

### ***Chlamydia pneumoniae***

Хламідії – облигатно внутрішньоклітинний патоген, що може паразитувати в еукаріотичних клітинах різноманітних організмів (від ссавців до аміб). Інфекційний потенціал *C.pneumoniae* реалізується у досить широкому діапазоні – від безсимптомної персистенції до епідемічних спалахів захворювання, що зумовлює відповідний рівень інфікованості населення, який за даними серопозитивності, складає 50-70% [30-32,31]. При цьому, якщо у дітей молодше 5 років серологічні ознаки інфекції зазвичай відсутні, то к 20-річному віку рівень інфікованості складає 50%. Максимальний рівень (80% серед чоловіків та 70% серед жінок ) спостерігається у віці 65 років [32]. У загальній структурі захворюваності *C.pneumoniae* відповідальна за 5-8% випадків бронхітів та синуситів, 6-20% пневмоній у закритих колективах [30-33]. В середньому, доросла людина інфікується *C.pneumoniae* 2-3 рази за життя [32]. За даними *Leinonen M.* (1993) епідемічні спалахи хламідіозної пневмонії спостерігаються кожні 5-7 років [33]..

Унікальний цикл розвитку забезпечує *C.pneumoniae* надзвичайну пластичність у взаєминах з макроорганізмом, високий репродуктивний потенціал та життєздатність у різноманітних умовах існування. Життєвий цикл хламідії складається з двох фаз, протягом яких цей мікроорганізм перебуває у функціонально та морфологічно альтернативних формах: (i)- метаболічно інертна, інфекційна форма (*elementary body*, EB), розміром біля 0,3мк, здатна до транзйентного екстрацелюлярного виживання, та (ii) -метаболічно активна, неінфекційна, але здатна до репродукції форма (*reticular body*, RB)[34]. Після практично атравматичного проникнення в епітеліальну клітину EB за рахунок пластичних ресурсів клітини-хазяїна (зокрема, сфінгомієліну, фосфатидилхоліну, кардіоліпіну та холестеролу) формує навколо себе замкнену мембранну структуру (*inclusion membrane*, IM), збільшується в розмірах (до 1 мк) та перетворюється на RB [34,35]. Перетворення супроводжується втратою дісульфідних зв'язків у зовнішньомембранному комплексі, деконденсацією геному та ініціацією синтезу ДНК, РНК та білків [35]. В межах стандартного інфекційного циклу (2-3 доби) RB здатне створити інтрацелюлярну мікроколонію ( $\geq 1000$  EB), при цьому IM значно збільшується у розмірах (включення може займати значну частину цитоплазми) та виконує комплекс функцій, що забезпечують як необхідні умови для репродуктивного процесу, так і толерантність клітинних захисних механізмів [34]. Частина білкових продуктів RB, які інкорпуються в IM, або секретуються у цитоплазму клітини хазяїна, здатна модулювати такі функціональні параметри інфікованої клітини, як продукція цитокінів та хемокінів, експресія LDL- рецепторних структур, адгезинів, молекул МНС та регуляторів апоптозу [33-36].

Продуктивна інфекція є лише одним з імовірних варіантів побудови взаємин хламідії з макроорганізмом. Обробка інфікованих клітин респіраторного епітелію певними антибіотиками (*in vitro*) призводить до тривалої персистенції інфекції, що характеризується нездатністю RB до реплікації [37]. Цей же ефект спостерігається під впливом  $\gamma$ -інтерферону та потенціюється TNF $\alpha$ . [38]. Інгібіція не носить ерадикаційного характеру та може підлягати реверсії, наприклад при доданні триптофану, або індоламін-2,3-дезоксігенази [38]. Слід, однак, зауважити, що експериментальні умови не відображують всього спектру імовірних стосунків хламідій з макроорганізмом в межах хронічної інфекції. Чутливість фізіологічного стану до

дії різноманітних чинників, поряд зі здатністю до тривалої внутрішньоклітинної персистенції (практично без негативних наслідків для фізіології клітини), зумовлюють надзвичайно широкий діапазон пластичності інфекційного циклу.

На відміну від *Chlamydia trachomatis* (іншого клінічно-актуального для людини патогену, що виявляє переважну тропність до епітелію слизових оболонок) *Chlamydia pneumoniae* здатна інфікувати значно більш широкий та досить специфічний спектр клітинних елементів. Поряд з епітелієм респіраторного тракту він включає тканинні макрофаги, лімфоцити, циркулюючі моноцити, клітини судинного ендотелію та SMC [39-43]. Більш того, продемонстровано наявність тропізму інфікованих *C.pneumoniae* моноцитів до ендотелію аорти та коронарних судин [44]. Специфічність “спектру інтересів” *C.pneumoniae*, що включає всі клітинні елементи атеросклеротичного ураження (поряд із засобами достатньо цілеспрямованого транспортування), на наш погляд досить однозначно свідчать принаймні про наявність еволюційно сформованих механізмів адаптації до існування в атеросклеротично-трансформованих тканинах. Патолофізіологічні наслідки інфікування (ендотеліальна дисфункція [40,45,46], вплив на експресію LDL-рецепторних структур та обмін холестеролу [46], підтримка хронічного запального процесу з відповідною інтенсифікацією окислення LDL)[46,47]) за багатьма параметрами чудово вписуються в існуючі уявлення про перебіг подій при прогресуванні атеросклеротичного ураження, а чисельні експериментальні дані свідчать про те, що інфекція *C.pneumoniae* може бути індуктором ключових процесів атерогенезу.

Так, інфікування ендотеліальних клітин призводить до експресії чисельних маркерів запалення: фібриногену, С-реактивного протеїну, інтерлейкінів (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ), хемокинів (таких як MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1)), індукторів проліферативних процесів (bFGF) та адгезивних молекул (ICAM-1 та VCAM-1 (intercellular and vascular cell adhesion molecules), E-selectin)[37,40,46]. Деякі з цих маркерів системного запалення є потенційними предикторами розвитку гострого ІМ, церебрального інсульту та оклюзивних процесів в периферійних артеріях [47]. Ліпополісахариди *C.pneumoniae* інтенсифікують поглинання LDL, впливають на обмін холестеролу в моноцитах та макрофагах та індуюють їх трансформацію в FC – ключову атерогенну подію в субендотеліальному просторі [46,48,49]. HSP60 *C.pneumoniae* (GroL1) має широку перехресну реактивність, що сприяє інтенсифікації окислювальних процесів та, відповідно підвищенню концентрації цитотоксичних продуктів, запальних медіаторів, індукторів фібропроліферативної відповіді SMC (додатковим шляхом, що потенціює проліферацію SMC в присутності GroL1 є активація p44/p42 протеїнкінази [50]). Нарешті HSP-60 *C.pneumoniae* потенціює продукцію макрофагами TNF та матричної металопротеїнази, відповідальної за процеси деградації сполученої тканини та дестабілізації АБ [25].

Вперше припущення, що інфекція *C.pneumoniae* може бути асоційована з АС зроблено у 1988р. Saikku et al. [51] на основі результатів сероепідеміологічного дослідження, що свідчили про достовірно більшу частоту виявлення антитіл до *C.pneumoniae* у хворих з швидким прогресуванням АС коронарних артерій у порівнянні з популяційним контролем. Пізніше аналогічна залежність була продемонстрована у пацієнтів з цереброваскулярними ускладненнями [52] та АС іншої локалізації [53]. Ці результати були підтверджені у 38 дослідженнях (ретроспективних, проспективних, рандомізованих). Зокрема, виявлено асоціацію між інфекцією *C.pneumoniae* та швидкістю прогресування аневризми аорти (АА), а *C.pneumoniae*-IgA та -IgG позитивність запропоновано в якості незалежного оціночного критерію доцільності елективного хірургічного втручання при початкових стадіях прогресування АА [54]. Показана наявність позитивної кореляції між рівнем IgA специфічних до хламідійних ліпополісахаридів та рівнями секреторного ICAM-1 і Е-селектину (що відображують рівень ризику розвитку тромбозу) у пацієнтів з атеросклеротичним ураженням коронарних артерій [55].

Слід однак зауважити, що окремі проспективні дослідження не підтвердили наявності зв'язку між *S. pneumoniae*-серопозитивністю та АС [56,57]. Цей факт може мати різні пояснення (наприклад недостатня адекватність обраних методів, наявність неврахованих факторів впливу при дослідженні певних категорій хворих, тощо) однак не може не братися до уваги. Попри те, що існують різні за своєю чутливістю та специфічністю методи та об'єктивні складнощі у інтерпретації отриманих даних, – відсутність достатнього рівня відповідності між результатами серологічних досліджень з використанням імуофлюоресцентного методу та результатами PCR -детекції *S. pneumoniae* в судинних тканинах [58] може свідчити і про те, що загальний рівень сироваткових антитіл не завжди є достатньо інформативним критерієм. З цієї точки зору значно більш достовірним методом є PCR детекція ДНК *S. pneumoniae* в моноцитах периферійної крові [59].

В 1992р. (Shog and Kuo) вперше ідентифікували *S. pneumoniae* в атеросклеротично ураженій тканині коронарних артерій використовуючи електронну мікроскопію, PCR та імуногістохімічний метод (ICC) [60-62]. З того часу опубліковано біля 45 звітів про виділення *S. pneumoniae* за допомогою різних методів з атеросклеротичних дефектів різної локалізації [63]. В середньому рівень детекції *S. pneumoniae* в уражених ділянках складає 60% при 3% у неуражених [63]. Виділення з АБ життєздатних форм [64-66] при їх відсутності у судинному ендотелії неуражених ділянок артеріального русла [67], в комплексі з даними про наявність кореляції між ступенем розповсюдженості атеросклеротичних уражень та ступенем інфікованості ендотелію артеріального русла [68, 69] свідчать про більш суттєві причинно-наслідкові зв'язки між цією інфекцією та патогенезом АС.

Хоча тваринні моделі за багатьма параметрами досить приблизно відображують перебіг подій в організмі людини, тим не менш їх результати, в якості елемента доказової бази гіпотетичної конструкції, якою на сьогодні є інфекційна теорія атерогенезу, представляють певний інтерес. Дослідження, проведені на стандартних тваринних моделях АС [70,71]<sup>2</sup> показали, що інфікування *S. pneumoniae* гіперхолестеролемічних мишей (схильних до спонтанного розвитку АС) прискорювало формування специфічних уражень, в той час як у нормохолестеролемічних тварин інфекція *S. pneumoniae* індукувала запальні зміни в аорті, однак формування специфічного атеросклеротичного ураження не спостерігалось. При зараженні *Chlamydia trachomatis* атерогенний ефект та індукція запального ураження в аналогічних умовах були відсутні.

Експерименти на новозеландських білих кролях [72,73,74,75], що не схильні до спонтанного (без гіперліпідемічної дієти) розвитку АС, показало, що зараження *S. pneumoniae* призводить до формування змін аорти, ідентичних ранньому атеросклеротичному ураженню. При інфікуванні цих тварин *Mycoplasma pneumoniae* (атиповий бактеріальний патоген, що спричиняє аналогічне ураження легень) цього ефекту не спостерігалось [72]. Включення в програму експериментів антихламідійної терапії (азітроміцину та кларитроміцину) [72,75] досить ефективно попереджувало розвиток специфічних уражень. Слід однак брати до уваги, що ці результати отримані на тлі гострої хламідійної інфекції та в умовах раннього початку антибіотикотерапії, в той час, як у людини, у більшості випадків, факт інфікування цим патогеном лишається непоміченим.

Зв'язок хламідійної інфекції з АС досліджується і в клінічних умовах, зокрема, в терапевтичних схемах профілактики повторних судинних подій (ПСП) у пацієнтів з кардіоваскулярною патологією. У трьох невеликих (60 осіб) плацебо-контрольованих дослідженнях [76] застосування коротких курсів азитроміцину (500 мг на добу) в осіб, що перенесли гострий інфаркт міокарду (ІМ) та мали високі титри антитіл до *S. pneumoniae*, показано зниження ризику ПСП протягом перших 18 місяців після перенесеного ІМ з 28% до 8%

<sup>2</sup> Аро-Е дефектні миши - гіперхолестеролемічні тварини у яких атеросклероз розвивається спонтанно та миши з дефектом LDL-рецепторів, в яких атеросклероз розвивається на тлі гіперхолестеролемічної дієти.

( $P = 0.03$ ). Більш масштабні рандомізовані дослідження [77,78] із застосуванням інших схем антихламідійної терапії показали статистично-достовірне зниження ризику розвитку ППП та смертності на 7% (різниця з показниками контрольної групи складала 2% проти 9% ( $P = 0,032$ ), однак достовірність різниці зберігалася лише протягом 6 місяців, що може бути пояснено як неоптимальністю застосованої схеми, так і рефрактерністю хламідій персистуючих в моноцитах до стандартної антихламідіозної терапії [79]. Тим не менш, дослідження у цьому напрямку тривають: ACES (Azithromycin and Coronary Events Study) що охоплює 4000 пацієнтів з кардіоваскулярною патологією (CAD); WIZARD (Weekly Intervention with Zithromax for Atherosclerosis and Related Disorders) – 3500 серопозитивних пацієнтів CAD; AZACS (Azithromycin in Acute Coronary Events Study) – 1400 пацієнтів; PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) – 4200 [80].

### ***Herpetoviridae***

Герпесвіруси – сімейство широко розповсюджених ДНК вірусів, здатних до тривалої безсимптомної персистенції в імунокомпетентному організмі. Періодична активізація інфекційного процесу супроводжується різноманітними клінічними маніфестаціями, форма та перебіг яких залежить як від патогенних властивостей вірусу, так і від імунореактивності макроорганізму. Відрізняють  $\alpha$ -герпесвіруси (до яких належать HSV-1, HSV-2 та VZV, що зазвичай персистують у нейронах та, при активізації спричиняють ураження шкіри і слизових оболонок);  $\beta$ -герпесвіруси (CMV, HHV-6, HHV-7, що здатні до персистенції у різноманітних типах клітин, включаючи імуніцити та активуються, головним чином, на тлі імуносупресії) та  $\gamma$ -герпесвіруси (EBV та HHV-8, відповідальні за гострий мононуклеоз, лімфопроліферативні захворювання, деякі види сарком та карцином)[81].

Вперше здатність герпесвірусів індукувати атеросклеротичний процес була продемонстрована в 1970 р., коли специфічні ураження артеріальних судин були отримані при експериментальній інфекції нормохолестеролемічних курчат пташиним герпесвірусом (вірусом хвороби Марека) [82]. На CMV-інфікованих VALB/с мишах була показана присутність вірусних антигенів в ендотеліальних та SMC клітинах аорти, що супроводжувалася типовими для атеросклеротичного ураження запальними проявами [83]. У інших модельних експериментах показано також CMV-індуковане підвищення адгезії лейкоцитів та акумуляції ліпідів васкулярним ендотелієм [84,85].

Рівень інфікованості герпесвірусами людської популяції (за даними серопозитивності) суттєво варіює та сягає максимуму (80-94%) у відношенні HSV-1 та CMV к 40- 45 річному віку. Така розповсюдженість дещо ускладнює пошук епідеміологічних асоціацій, що і підтверджується розташуванням більшості результатів сероепідеміологічних досліджень даного напрямку на межі достовірності [86]. Тим не менш, опубліковані і окремі позитивні результати [87,88]. Зокрема, у CMV- серопозитивних пацієнтів виявлена суттєва кореляція між смертністю від ІМ (ризик зростає у 3.2 рази (95% CI 1.4 до 7.3,  $P=0.007$ )) за умови підвищення ( $\geq 11.9$  pg/mL) рівня IL-6<sup>3</sup>[89]. Отже CMV серопозитивність визнана відносно незалежним фактором ризику лише при наявності ознак активізації запального процесу [89]. Крім того, доведено, що CMV- серопозитивність є незалежним предиктором рестенозу після ангіопластичних втручань (OR 5.7 (95% CI 1.2–30.3,  $P = 0.04$ )) [90,91], а CMV-інфекція відповідальна за розвиток трансплантаційного артеріосклерозу та васкулопатії кардіального алотрансплантату [92]. Поряд з даними про пластичність тропізму цієї інфекції [93,94], наведені

---

<sup>3</sup> IL-6 - плейотропний цитокін, що секретується широким спектром клітин (макрофагами, лімфоцитами та ендотеліальними клітинами) у відповідь на інфекційні стимули та є ключовим медіатором гостро-фазової відповіді, включаючи синтез гепатоцелюлярного CRP, який є загальновідомим маркером підвищення ризику кардіоваскулярних подій у хворих з нестабільною стенокардією.

факти свідчать про те, що ендотелій артеріального русла є добре опанованим сайтом персистенції CMV, яка (при взаємодії з іншими факторами ризику) приймає активну участь у розвитку судинної патології.

Результати PCR-детекції герпесвірусних нуклеїнових кислот в судинних тканинах свідчать про те, що не тільки для CMV артеріальний ендотелій є сайтом персистенції, а асоціація з нативним AC значно більш жорстка, ніж при застосуванні серологічних методів [95-96]. Дослідження аутопсійного матеріалу з аорти за відсутності атеросклеротичних змін дало позитивні результати у відношенні HSV-1 в 13%, EBV в 13% та CMV в 4% випадків. В атеросклеротично зміненій аорті HSV-1 та EBV виявлено у 80%, CMV у 40% випадків [22], при цьому одночасне інфікування кількома (у 60% - двома, в 20% - трьома) типами герпесвірусів корелювало зі ступенем атеросклеротичного процесу (за класифікацією H.C.Stary et al.[97]) та віком пацієнтів. В іншому PCR- дослідженні показана присутність нуклеїнових кислот CMV у 90% зразків від пацієнтів з AC III ступеню та тільки в 53% випадків AC I ступеню[98].

Вплив герпесвірусної інфекції ендотелію на перебіг атеросклеротичного процесу може бути реалізовано як через локальні (ендотеліальна дисфункція з порушенням синтезу регуляторів гемостазу, судинного тону, втручання в регуляцію апоптозу інфікованих клітин, процесів окислення LDL, тощо), так і через системні ефекти (підвищення продукції прозапальних медіаторів і цитокінів [99,100], модуляція специфічної імунної відповіді з втручанням в процеси апоптозу та презентації антигенів [101]).

Звертає на себе увагу і той факт, що герпесвіруси, так само, як і *S.pneumoniae*, здатні інфікувати практично всі клітинні елементи АБ [81,94,95,102], відповідно, локальна активізація латентної інфекції здатна суттєво впливати на стан атеросклеротичного ураження.

### ***Helicobacter pylori***

*Helicobacter pylori* – мікроаерофільна грам-негативна бактерія S-образної або спіральної форми (2,5-3,5 мкм на 0,5-1,0 мкм). Поверхня клітини оточена глікокаліксом – глікопротеїдним гелем, що виконує функції своєрідного поліаніонного дифузійного бар'єра та дозволяє цьому мікроорганізму існувати в умовах агресивного середовища шлунку.

*H. pylori* (так само, як і *S. pneumoniae*) належить до збудників т.зв. “повільних інфекцій”, в межах яких мікроорганізм здатен модулювати ступень експресії різноманітних факторів патогенності в залежності від реакції макроорганізму. Для характеристики цього типу взаємин стандартні терміни “сапрофіт”, “паразит” та “коменсал” не є достатньо адекватними [103]. В ході тривалого співіснування між макро- та мікроорганізмом вибудовується система своєрідної динамічної рівноваги, порушення якої призводить до розвитку патологічного стану, клінічні прояви і прогноз якого залежать від характеру порушення. Це підтверджується і структурою захворюваності: рівень інфікованості людської популяції *H. pylori* за різними оцінками складає 40-70% [104,105], при цьому кількість пацієнтів з виразковою хворобою та раком шлунку не перевищує 1% від загальної кількості інфікованих. Тим не менш, нормальний стан слизової оболонки шлунку в осіб, інфікованих *H. pylori*, спостерігається ще рідше, ніж виразкова хвороба та рак, а найбільш поширеним варіантом перебігу інфекційного процесу є фактично безсимптомний хронічний гастрит[105].

Одним з факторів, що забезпечує тривале співіснування *H. pylori* з макроорганізмом є низька імуногенність його мембранних антигенів та продуктів життєдіяльності, що не сприяє формуванню адекватної імунної відповіді, достатньої для ерадикації патогену. Більш того, за даними окремих досліджень, структура ліпополісахаридного О-антигену клітинної стінки *H.pylori* у різних штамів схожа з антигенами групи крові людини (за системою Levis)[106]. Ця антигенна мімікрія може мати різні наслідки (від формування імунологічної толерантності інфікованого організму до розвитку аутоімунних захворювань), однак, в цілому,



сприяє селекції фенотипу збудника, максимально адаптованого до існування в умовах конкретного макроорганізму.

Різноманіття клінічних проявів інфекції *H. pylori* зумовлено також і тим фактом, що незважаючи на очевидні переваги відносно мирного співіснування з макроорганізмом, еволюція частини штамів схоже йде шляхом вдосконалення механізмів патогенності. Так, існують різні підтипи (s1a, s1b, s1c, s2) та алельні комбінації (m1 і m2) гену цитотоксичності *vacA* (*vacuolating cytotoxin-associated gene*), активність продуктів експресії якого зростає по мірі зниження РН шлункового соку [107]: штами s2/m2 характеризуються мінімальним рівнем цитотоксичної активності та зазвичай не спричиняють клінічно вираженої патології, в той час як штами s1/m1 мають найвищі рівні цитотоксичності та здатні забезпечувати максимальну щільність колонізації слизової оболонки. В 90% випадків виразкової хвороби та 48% клінічно вираженого гастриту спостерігається колонізація штамми з s1/m1 варіантом *vacA* та/або *cagA* генами [108]. При цьому, якщо *vacA* мають всі штами *H. Pylori*, - *cag A* (*cytotoxic-associated gene*) зустрічається у 20-50% штамів, розповсюдженість яких має регіональні відмінності [107]. Саме з наявністю *cagA* гену корелює підвищення експресії ендотеліальних адгезинів ELAM-1: 46% у порівнянні з 16% у *cagA*(-) штамів [109]. Існує припущення, що *cagA* є маркером “островка генів” (біля 40), що визначає рівень патогенності [109].

Дані, що стосуються впливу інфекції *H. Pylori* на перебіг атеросклеротичного процесу, зосереджені на декількох аспектах: епідеміологічна асоціація, патофізіологічні механізми та результати ерадикаційної терапії.

Достовірна кореляція між *H. Pylori*-серопозитивністю та перебігом атеросклеротичного процесу показана лише для *cagA*(+) штамів [110,111]. В досить масштабних дослідженнях, проведених без урахування індивідуальних особливостей штаму було отримано негативні результати [112,113] (що нескладно пояснити). У *cagA*(+) серопозитивних пацієнтів з АС показано суттєве підвищення ризику виникнення гострих судинних подій в різних басейнах артеріального руслу, при цьому найбільш жорстка асоціація спостерігалась у відношенні ішемічного інсульту [114,115].

Чисельні дослідження, спрямовані на виявлення відмінностей у стані системних маркерів запалення, показників гемостазу та ліпідного обміну дали суперечливі результати: у різних дослідженнях виявлено як позитивна асоціація [116-118], так і її відсутність [119-125] (що пояснити складніше, зважаючи на те, що частина цих даних [119] отримана при дослідженні пацієнтів з *cagA*(+) *H. Pylori* інфекцією).

Не менш суперечливо виглядають і результати детекції *H. Pylori* в атеросклеротичних ураженнях: опубліковані як позитивні звіти, що засвідчують інфікованість на рівні 27-50% [21,126], так і негативні [127,128].

Контраверсійність даних, отриманих у стандартних напрямках, при визнанні (навіть у негативних звітах) факту наявності асоціації між інфікованістю *CagA* позитивними штамми *H. Pylori* та ризиком розвитку тромботичних ускладнень, сприяло дослідженню інших імовірних механізмів впливу цієї інфекції на перебіг атеросклеротичного процесу.

Одним з найбільш імуногенних антигенів *H. Pylori* є його HSP, що належить до сімейства бактерійних Gro-EL протеїнів та має широку перехресну реактивність як з іншими бактерійними Gro-EL (зокрема мікобактеріальним), так і з людським HSP65 [129]. Цей факт має досить вагоме значення, зважаючи на те, що доведена можливість індукції АС шляхом імунізації HSP65 [27], а рівень антитіл до HSP65 достовірно корелює зі ступенем ризику розвитку судинних подій [130]. Крім того, показано здатність анти-*cagA*- та анти-*vacA* антитіл перехресно реагувати з антигенами атеросклеротично-ураженої судинної стінки [131], що також може бути сполучною ланкою між патогенезом інфекції та ризиком розвитку судинних подій у пацієнтів з АС.

Ще одним напрямком досліджень в межах пошуку імовірних механізмів втручання інфекції *H. Pylori* в перебіг атеросклеротичного процесу є дослідження впливу на обмін біологічно-активних речовин, зокрема, на синтез ендотелієм NO, що є важливішим регулятором судинного тону та гемостазу [132]. Встановлено, що на тлі інфекції *H. Pylori* підвищується рівень ADMA (*asymmetric dimethylarginine*), що є ендегенним інгібітором NOs (*nitric oxide synthase*), відповідальної за синтез оксиду азоту ендотеліальними клітинами [133,134]. Крім того, що рівень ендегенних NOs-інгібіторів жорстко корелює з показниками гострої фази запалення, показано, що безпосередньо *H. Pylori* здатен продукувати значну кількість АДМА [135]. Іншою імовірною причиною такої метаболічної перебудови є дисбаланс гомоцистеїн-метіонінової системи внаслідок аліментарного дефіциту вітаміну B12, що спостерігається на тлі хронічного атрофічного гастриту [136]. Це підтверджується чисельними повідомленнями про зростання на тлі *H. Pylori*-інфекції рівня гомоцистеїну, який, доречі, є незалежним фактором ризику розвитку судинної патології [137,138]. У цьому зв'язку можна навести досить несподівані результати, отримані *A. Migneco* з співав. [139] при проведенні антихелікобактерної терапії у пацієнтів з гіпертензією (72 особи віком 53±12 років) – показано достовірне зниження кров'яного тиску (зокрема, діастолічного, що підвищується за рахунок судинного спазма на тлі недостатньої продукції вазодилаторів, до яких належить NO).

Крім того, слід зауважити, що опубліковані результати оцінки впливу ерадикаційної антихелікобактерної терапії на стан пацієнтів з атеросклеротичним ураженням судинної системи виключно позитивні: показано суттєве зниження ризику виникнення таких подій, як кардіальна смерть, гострий коронарний синдром та церебральний інсульт [119,139,140]. Зокрема, у дослідженні *J.I. Elizalde* з співав., 2004 [119], що не підтвердило впливу *H. Pylori sagA(+)* інфекції на рівень розчинного P-селектину та експресію тромбоцитами CD62P, CD63 та CD41, встановлено, що ризик розвитку кардіальних подій у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (через 6 та 12 місяців, відповідно) складає 35% та 55% у осіб з персистою *H. Pylori* -інфекцією та 10%-25% у групі пацієнтів що пройшли успішний курс ерадикаційної терапії, або не були інфіковані ( $p = 0.01$ ).

Наведені дані дозволяють зробити висновок, що інфекція *H. Pylori* можливо і не є незалежним фактором ризику розвитку АС, але відіграє певну роль на етапі виникнення критичних судинних подій, що, доречі, знайшло певне експериментальне підтвердження на тваринних моделях, які дозволяють оцінити характер тромботичної відповіді на судинне пошкодження: встановлено, що реакція інфікованих *H. Pylori* тварин достовірно відрізнялася утворенням більшої кількості тромбів та більш тривалим емболізаційним періодом, у порівнянні з тваринами контрольної групи [141].

Наведені в огляді дані ілюструють лише окремі механізми впливу окремих інфекцій на перебіг атеросклеротичного процесу та далеко не вичерпують всіх імовірних варіантів подій, що відбуваються в організмі при складному сполученні чисельних та надзвичайно варіабельних екзогенних та ендегенних факторів. Тим не менш, сподіваємося, що розглянуті аспекти дозволять в черговий раз акцентувати увагу лікарів практичної охорони здоров'я на міждисциплінарному характері проблеми АС взагалі, та необхідності врахування ризиків, пов'язаних з інфекційними агентами зокрема.

#### Перелік посилань

1. Libby P., Hansson G.K., Pober J.S. Atherogenesis and inflammation. In: Chien KR. ed. *Molecular Basis of Cardiovascular Disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1999; P.349-366.
2. Ross R. Atherosclerosis –an inflammatory disease.// *N.Engl.J.Med.*-1999.-V.340.- P.115–26.

3. Modified LDL - trigger of atherosclerosis and inflammation in the arterial intima. Penttinen M.O., Ojane K., Ala-Korpela M., Kovanen P.T. // *Journal of Internal Medicine*. - 2000. - V.247. - P.359-370
4. Aviram M. Modified forms of low density lipoprotein and atherosclerosis. // *Atherosclerosis*. - 1993. - V.98. - P.1-9.
5. Smith E.B. Transport, interactions and retention of plasma proteins in the intima: the barrier functions of the internal elastic lamina. // *Eur.Heart.J.*-1990.-V.11.- P.72-81.
6. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. N.C. D'armiento, Mancini F.P., Postiglione A, Witztum J.L. Palumbo et al. // *J. Clin. Invest.*-1997.-V.100.- P.2680-2690.
7. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. Yla-Herttuala S., Palinski W., Rosenfeld M.E. et al. // *J.Clin.Invest.*- 1989.-V.84.-P.1086-1095
8. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. Salonen J.T., Yla-Herttuala S., Yamamoto R et al. // *Lancet*. - 1992. - V.559- P. 883-887.
9. Steinberg D. Witztum J.L. Lipoproteins, lipoprotein oxidation, and atherogenesis. In: Chien KR. ed. *Molecular Basis of Cardiovascular Disease*. Philadelphia: WB Saunders. 1999. - P.458-475.
10. Ex vivo low-density lipoprotein oxidizability and in vivo lipid peroxidation in patients on CAPD. J.M. Roob, T.Rabold, M.Hayn, G.Khoschorur, U.Resch, H.Holzer, B.M. Winklhofer-Roob // *Kidney International*. - 2001. - 59. - P. 128
11. Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. Cushing, S. D., Berliner, J. A., Valente, A., Territo, M. C, Navab, M., Parhami, F, Gerrity, R., Schwartz, C. J. & Fogelman, A. M. // *Proc.Natl.Acad.Set.USA.*- 1990.-V.87.- P.5134-5138.
12. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malondialdehyde and related aldehydes. Esterbauer H, Schaur R.J. Zollner H. // *Fr.Rad.Biol.Chem.*- 1991.- V.11.- P. 81-128
13. Palinski W., Witztum J. L. Immune responses to oxidative neoepitope phospholipids modulate the atherosclerosis development. // *Journal of Internal Medicine*. -2000; 247: 571-580
14. ApoE-deficient mice are a model of lipoprotein oxidation in atherogenesis. Demonstration of oxidation-specific epitopes in lesions and high titers of autoantibodies to malondialdehyde-lysine in serum. Palinski W., Ord V.A., Plump A.S., Breslow J.L., Steinberg D., Witztum J.L. // *Arterioscler.Thromb.*- 1994.- V.14- P. 605- 616.
15. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Dull' Memorial Lecture. Navab M. Berliner J.A., Watson A.D. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*- 1996.- V.16.- P. 851-872.
16. Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  in human atherosclerosis and regulation in macrophages by colony stimulating factors and oxidized low density lipoprotein. Ricote M. Huang J. Fajas L et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*- 1998.- V.95.-P.7614-7619.
17. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. Berliner JA, Navab M. Fogelman AM et al. // *Circulation.*- 1995.- V91.- P. 2488-2496.
18. The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM and P-selectin in human atherosclerosis. Davies MJ, Cordon JL, Clearing AJ et al. // *Pathol.*- 1993.-V.171.- P.223-229.
19. A. Kinnunen, J. Paavonen, H.-M. Surcel. Heat Shock Protein 60 Specific T-Cell Response in Chlamydial Infections // *Scand. J. Immunol.*- 2001.- V.54.- P.76-81.
20. Ngej J., Gupta S. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis: causal or coincidental link? // *ASM News.*-2000.- V.66.- P.732-737.

21. Kowalski M, Rees W, Konturek PC, et al. Detection of *Helicobacter pylori* specific DNA in human atheromatous coronary arteries and its association to prior myocardial infarction and unstable angina. // *Dig Liver Dis.*- 2002.- V.34.- P.398–402.
22. Yu Shi, Osamu Tokunaga Herpesvirus (HSV-1, EBV and CMV) infections in atherosclerotic compared with non-atherosclerotic aortic tissue. // *Pathology International.*- 2002.- V.52.- № 1.- P. 31.
23. Cross-reactivity of GroEL antibodies with human heat shock protein 60 and quantification of pathogens in atherosclerosis. P. J. Ford, E. Gemmell, S. M. Hamlet, A. Hasan, P. J. Walker, M. J. West, M. P. Cullinan, G. J. Seymour// *Oral Microbiol Immunol.*- 2005.-V.20.- P.296–302.
24. Comparative study on antibodies to human and bacterial 60 kDa heat shock proteins in a large cohort of patients with coronary heart disease and healthy subjects. Z. Prohászka, J. Duba, L. Horváth, A. Császár, I. Karádi, A. Szebeni, M. Singh, B. Fekete, L. Romics and G. Füst. // *European Journal of Clinical Investigation.*- 2001.- V. 31- №4 .- P.285.
25. Kol A, Sukhova GK, Lichtman AH, Libby P. Chlamydia heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor- $\alpha$  and matrix metalloproteinase expression. // *Circulation.*- 1998.- V. 98.- P. 300–307.
26. Seropositivity to *Helicobacter pylori* heat shock protein 60 is strongly associated with intensity of chronic inflammation, particularly in antrum mucosa: an extension of an 18-year follow-up study of chronic gastritis in Saaremaa, Estonia. T.Vorobjova, O.Ananieva, H.I.Maaroos, P.Sipponen, K.Villako, Meeme Utt, I.Nilsson, T.Wadström, R.Uibo // *FEMS Immunology and Medical Microbiology.*- 2001.-V.30.- № 2.- P. 143-149.
27. Induction of arteriosclerosis in normocholesterolemic rabbits by immunization with heat shock protein 65. Xu Q., Dietrich H., Steiner H.J. et al.// *Arterioscler Thromb.*- 1992.- V.12.- P.789- 799.
28. Impact of viral and bacterial infectious burden on long-term prognosis in patients with coronary artery disease. Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C et al. // *Circulation.*- 2001.- V.104.- P. 25–31.
29. Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE et al. Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels. // *Am. J. Cardiol.*- 2000.- V. 85.- P. 140-146.
30. Saikku P. The epidemiology and significance of *Chlamydia pneumoniae*. // *J. Infect.*-1992.- V.1.- P. 27–34
31. Grayston, J.T. Background and current knowledge of *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis.// *J.Infect.Dis.*- 2000.- V.181 (Suppl. 3).- P.401-410
32. Hammerschlag M.R. *Chlamydia pneumoniae* and the lung. // *Eur Respir.*- 2000.- V.16.- P.1001-1007.
33. Leinonen M. Pathogenetic mechanisms and epidemiology of *Chlamydia pneumoniae*. // *Eur. Heart. J.*- 1993.- V.14.- P.57–61
34. *Chlamydia* - Host Cell Interactions: Recent Advances on Bacterial Entry and Intracellular Development. Alice Dautry-Varsat, Maria Eugenia Balaria, Benjamin Wyplosz. // *Traffic.*- 2004.- V.5.- P. 561-570
35. *Chlamydia trachomatis* interrupts an exocytic pathway to acquire endogenously synthesized sphingomyelin in transit from golgi apparatus to the plasma membrane. Hackstadt. T., Rockey, D.D., Heinzen. R.A., and Scidmore, M.A. // *EMBO J.* - 1996. – V.15.- P. 964-977.
36. Type III secretion genes identify a putative virulence locus of *Chlamydia*. Hsia, R.C., Pannekoek, Y., Ingerwiski, E., and Bavoil, P.M.// *Mol Microbiol.*- 1997.- V. 25.- P.351-359.
37. *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis. R.J. Belland, S. P. Ouellette, J.Gieffers, G.I.Byrne// *Cellular Microbiology.*- 2004.- № 2.- P.117–127.
38. Inhibition of *Chlamydia pneumoniae* replication in HEp-2 cells by interferon- $\gamma$ : role of tryptophan catabolism. Mehta, S.J., Miller, R.D., Ramirez, J.A., and Summersgill, J.T. // *J Infect Dis.*- 1998.- V.177.- P.1326-1331.

39. Replication of *Chlamydia pneumoniae* in vitro in human macrophages, endothelial cells and aortic artery smooth muscle cells. Gaydos, C.A., Summersgill, J.T., Sahney, N.A., Ramirez, J.A., and Quinn, T.C.//*Infect Immun* 1996.- V.64.- P. 1614-1620
40. *Chlamydia* species infect human vascular endothelial cells and Induce procoagulant activity. Fryer, R.H., Schobe, E.P., Woods, M.L., and Rodgers, G.M.//*J invest Med.*- 1997.-V.45.- P.168-174.
41. In vitro susceptibility of human vascular wall cells to infection with *Chlamydia pneumoniae*. Godzik KL, O'Brien ER, Wang SK et al. // *J Clin Microbiol.*- 1995.- V.33.- P.2411-2414.
42. Stephens RS. The cellular paradigm of chlamydial pathogenesis. // *Trends Microbiol* 2003;11:44–51.
43. In vitro infection of smooth muscle cells by *Chlamydia pneumoniae*. Knoebel L, Vijayagopal P, Figueroa JE et al. // *Infect Immun.*- 1997. – V.65.- P.503-506
44. Kaul K., Wenman W.M. *Chlamydia pneumoniae* facilitates monocyte adhesion to endothelial and smooth muscle cells. // *Microbial Pathog.*- 2001.- V.30.- P.149-155
45. Gaydos C.A. Growth in vascular cells and cytokine production by *Chlamydia pneumoniae*. // *J Infect Dis.*- 2000.- V.181 (Suppl. 3).- P.473-478.
46. Byrne GI, Kalayoglu MV. *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis: links to the disease process. // *Am Heart J.*- 1999.- V.138.- P.488–490.
47. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Wilson, P.F.W., D'Agostino, R.B., Levy, D., Belanger, A.M., Silbershatz, H., and Kannel, W.B. // *Circulation.*-1998.- V.97.- P.1837–1847.
48. Cellular oxidation of low-density lipoprotein by *Chlamydia pneumoniae*. Kalayoglu MV, Hoerneman B, La Verda D et al. // *J. Infec. Dis.*- 1999. – V.180.- P.780–790.
49. Kalayoglu, M.V., and Byrne, G.I. (b) A *Chlamydia pneumoniae* component that induces macrophage foam cell formation is chlamydial lipopolysaccharide. // *Infect Immun.*-1998.- V.66.- P.5067–5072.
50. *Chlamydia pneumoniae* and chlamydial heat shock protein 60 stimulate proliferation of human vascular smooth muscle cells via toll-like receptor 4 and p44/p42 mitogen-activated protein kinase activation. Sasu S, LaVerda D, Qureshi N et al. // *Circulation Res.*- 2001.- V.89.- P.244–250.
51. Serological evidence of an association of a novel *Chlamydia*, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. Saikku P., Mattila K, Nieminen MS et al. // *Lancet.*-1988.- V.2.- P.983-986.
52. Association of Chlamydial infection with cerebrovascular disease. Wimmer MLJ, Sandmann-Strupp R., Saikku P., Haberl K.L.// *Stroke* 1996.- V.27.- P.2207-2210
53. Lindholt J.S., Ashton H.A., Scott K.J. Indicators of infection with *Chlamydia pneumoniae* are associated with expansion of abdominal aortic aneurysms. // *Vas Surg.*- 2001.- V.34.- P.212-215.
54. Antibodies against *Chlamydia pneumoniae* predict the need for elective surgical intervention on small abdominal aortic aneurysms. Vammen S, Lindholt S, Andersen PL et al. // *Eur J Vas Endows Surg.*- 2001.- V.22.- P.165-168.
55. Does infection with *Chlamydia pneumoniae* and/or *Helicobacter pylori* increase the expression of endothelial cell adhesion molecules in humans? A. Schumacher, I. Seljeflot, A.B. Lerkerod, L. Sommervoll, J. E. Otterstad and H. Arnesen. // *Clinical Microbiology and Infection.*- 2002.-V.8.- N10.- P. 654–661
56. Wald NJ, Law MR, Morris JK et al *Chlamydia pneumoniae* infection and mortality from ischaemic heart disease: large prospective study. // *BMJ.*- 2000.- V.321.- P.204-207.
57. Ngeh J. *Chlamydia Pneumoniae* in Elderly Patients with Stroke Study (CPEPS): A case-control study on the seroprevalence of *Chlamydia pneumoniae* in patients aged over 65 years admitted with acute stroke or transient ischaemic attack. // *MSc Dissertation, University of Keele, UK, 2000.*

58. Maass M, Geiffers J, Krause E, lingel I'M. Poor correlation between microimmunofluorescence serology and polymerase chain reaction for detection of vascular *Chlamydia pneumoniae* infection in CAD patients. *Med Microbiol Immunol.*- 1998.- V.187.- P.103-106.
59. Detection of *C pneumoniae* within peripheral blood monocytes of patients with unstable angina or myocardial infarction. Maass M, Cciffers J., Katus H.A., Solbach W. // *Infect. Dis.*- 2000.- V. 181.- P.449-51.
60. Shor A., Kuo C.C., Patton D. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in coronary arterial fatty streaks and atheromatous plaques. // *S.Afr.Med. J.*- 1992.- V.82.- P.158-161.
61. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic lesions of coronary arteries. Kuo CC, Shor A, Campbell LA et al. // *Infect. Dis.*- 1993; 167: 841-9.
62. Shor J.I., Phillips J. Histological and ultrastructural findings suggesting an initiating role for *Chlamydia pneumoniae* in the pathogenesis of atherosclerosis: a study of fifty cases. // *Cardiovas. J. S.Afr.*- 2000. – V.11.- P.16-23.
63. Boman J, Gaydos C. Polymerase chain reaction detection of *Chlamydia pneumoniae* in circulating white blood cells. // *Infect Dis.*- 2000.- V.181.- P.452-454
64. Ramirez JA. For the *Chlamydia pneumoniae*/Atherosclerosis Study Group, Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from the coronary artery of a patient with coronary atherosclerosis.// *Ann Intern Med.*- 1996.- V.125.- P.979-982.
65. Endovascular presence of viable *Chlamydia pneumoniae* is a common phenomenon in coronary artery disease. Maass M, Bartels C, Fngel PM et al. // *Am Coll Cardiol.*- 1998.- V.31.- P.827-832.
66. Demonstration of viable *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic plaques of carotid arteries by reverse transcriptase polymerase chain reaction. Fspósito G, Blasi F, Allegra L et al. // *Ann Vas Surg.*- 1999.- V.13.- P.421-425.
67. *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis – what we know and what we don't .Ngeh J., Anand V., Gupta S. // *Clinical Microbiology and Infection.*- 2002.- V.8.- N1.- P.2-13.
68. Taylor-Robinson D, Thomas BJ. *Chlamydia pneumoniae* in arteries: the facts, their interpretation, and future studies. // *Clin Pathol.*- 1998.- V.51.- P.793-797.
69. Vink J.I., Poppen M, Schoneveld J.H. et al. Distribution of *Chlamydia pneumoniae* in the human arterial system and its relation to the local amount of atherosclerosis within the individual. // *Circulation.*- 2001.- V.103.- P.1613-1617.
70. The atherogenic effects of *Chlamydia* are dependent on serum cholesterol and specific to *Chlamydia pneumoniae*. Hu, H., Pierce, G.N., Zhong, G.// *J Clin Invest.*- 1999.- V.103.- P.747-753.
71. Mouse models of *C. pneumoniae* infection and atherosclerosis. Campbell, L.A., Blessing, E., Rosenfeld, M., Lin, T., Kuo, C. // *J Infect Dis.*- 2000.- V.181 (Suppl. 3).- P.508-513.
72. Fong, I.W. Antibiotics effects in a rabbit model of *Chlamydia pneumoniae*-induced atherosclerosis.// *J. Infect Dis.*- 2000.- V.181 (Suppl. 3).- P.514-518.
73. Rabbit model for *Chlamydia pneumoniae* infection. Fong, I.W., Chiu, B., Viira, E., Fong, M.W., Jang, D., Mahoney, J.B. // *J. Clin. Microbiol.*- 1997.- V.35.- P.48-52.
74. *Chlamydia pneumoniae* infection induces inflammatory changes in the aortas of rabbits. Laitinen, K., Laurila, A., Pyhala, L., Leinonen, M., and Saikku, P.// *Infect Immun.* - 1997.- V.65.- P.4832-4835.
75. Muhlestein, J.B. *Chlamydia pneumoniae*-induced atherosclerosis in a rabbit model. // *J Infect Dis.*- 2000.- V.181 (Suppl. 3) .- P.505-507.
76. Elevated *Chlamydia pneumoniae* antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. Gupta, S., Leatham, E.W., Carrington, D., Mendall, M.A., Kaski, J.C., and Camm, A.J // *Circulation.*- 1997.- V.96.- P.404-407.

77. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease: primary clinical results of the ACADEMIC study. Muhlestein, J.B., Anderson, J.L., Carlquist, J.F., *et al.* // *Circulation.*- 2000.- V.102.- P.1755– 1760.
78. Gurfinkel, E., Bozovich, G., Daroca, A., Beck, E., and Mautner, B. Randomised trial of roxithromycin in non-Qwave coronary syndromes: ROXIS Pilot Study. ROXIS Study Group. // *Lancet.*- 1997.- V.350.- P.404–407.
79. *Chlamydia pneumoniae* infection in circulating human monocytes is refractory to antibiotic treatment. Gieffers, J., Fullgraf, H., Jahn, J., Klinger, M., Dalhoff, K., Katus, H.A., *et al.* // *Circulation.*- 2001.- V.103.- P.351–356.
80. Antibiotic treatment of *Chlamydia pneumoniae* after acute coronary syndrome. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, *et al.* // *N Engl J Med.*- 2005.- V.352.- P.1646-1654.
81. Spear P.G., Longnecker R. Herpesvirus Entry: an Update *Journal of Virology.*- 2003.- V.77.- N19.- P.10179-10185.
82. Virus-induced atherosclerosis. Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM, *et al.* // *J Exp Med.*- 1978.- V.148. P.335–340.
83. Early atherosclerotic plaques in the aorta following cytomegalovirus infection of mice. Berencsi K, Endresz V, Klurfeld D, Kari L, Kritchevsky D, Gonzalez E. // *Cell Adhes Commun.*- 1993.-V.5.- P.39.
84. Bruggeman CA. Does Cytomegalovirus Play a Role in Atherosclerosis? // *Herpes.*- 2000.- V.7.- P.51.
85. Rat cytomegalovirus infection in kidney allograft recipients is associated with increased expression of intracellular adhesion molecule-1 vascular adhesion molecule-1. and their ligands leukocyte function antigen-1 and very late antigen-4 in the graft. Kloover JS, Soots AP, Krogerus LA *et al.* // *Transplantation.*- 2000.-V.69.- P.2641.
86. Infectious Serology and Atherosclerosis How Burdensome Is the Risk? Joseph B. Muhlestein. MD; Jeffrey L. Anderson. M.D. // <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/107/2/220>
87. Human Cytomegalovirus Seropositivity Is Associated With Impaired Vascular Function. Grahame-Clarke *et al.*// *Circulation* 2003.- V.108.- P.678-683.
88. A Prospective Study of Cytomegalovirus, Herpes Simplex Virus 1, and Coronary Heart Disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. P.D. Sorlie, F. J. Nieto, Ervin Adam, A.R. Folsom, E. Shahar, M.Massing // *Arch Intern Med.*- 2000.- V.160.- P.2027-2032.
89. Cytomegalovirus infection with interleukin-6 response predicts cardiac mortality in patients with coronary artery disease. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C.// *Circulation.*- 2001.- V.103.- P.2915–2921.
90. Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of restenosis after coronary atherectomy. Zhou Y.F., Leon M.B., Waclawiw M.A., Popma J.J., Yu Z.X., Finkel T., Epstein S.E. // *N Engl J Med.*- 1996.- V.335.- P.624–630.
91. Previous Cytomegalovirus Infection and Restenosis after Aggressive Angioplasty with Provisional Stenting C.Muller, J. McB. Hodgson, H.-P. Bestehorn *et al.* // *The Journal of Interventional Cardiology .*- 2003.- V.16.- N4.- P.307
92. The Role of Viruses in Cardiac Allograft Vasculopathy. Hannah A. Valentine// *American Journal of Transplantation.*- 2003.- V.4.- P.169-177.
93. Enhanced endothelial cytopathogenicity induced by a cytomegalovirus strain propagated in endothelial cells. Waldman WJ, Sneddon JM, Stephens RE, Roberts WH.// *J Med Virol.*- 1989.- V.28.- P.223–230.
94. Modification of human cytomegalovirus tropism through propagation in vitro is associated with changes in the viral genome. Sinzger C, Schmidt K, Knapp J, Kahl M, Beck R, Waldman J, Hebart H, Einsele H, Jahn G. // *J Gen Virol.*- 1999.- V.80.- P.2867-2877.
95. Cytomegalovirus nucleic acid distribution within the human vascular tree. Hendrix M, Daemen M, Bruggeman C. // *Am. J. Pathol.*- 1991.-V.138.- P.563-567.

96. Cytomegalovirus antigen within human arterial smooth muscle cells. Melnick J, Dreesman G, McCollum C, Petrie B, Burek J, DeBaakey M. //Lancet.- 1983.- V.2.- P.644-646.
97. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Stary H.C., Chandler A.B., Dinsmore RE et al. //Circulation.- 1995.-V.92.-P.1355-1374.
98. High prevalence of latently present cytomegalovirus in artery walls of patients suffering grade III atherosclerosis. Hendrix M, Salimans M, van Boven C, Bruggeman C.//Am. J. Pathol. -1990.- V.136.- P.23-28.
99. Iwamoto GK, Konicek SA. Cytomegalovirus immediate early genes upregulate interleukin-6 gene expression. //J Invest Med.- 1997.-V.45.- P.175-182.
100. Human cytomegalovirus alters interleukin-6 production by endothelial cells. Almeida GD. Porada CD. St Jeor S, et al. //Blood. 1994.-V.83.-P.370-376.
101. Novak N., Peng W.M. Dancing with the enemy: the interplay of herpes simplex virus with dendritic cells// Clinical and Experimental immunology.- 2005.- V.142.- P.405-410.
102. Immortalization of rabbit vascular smooth muscle cells after transfection with a fragment of the BgLIIN region of herpes simplex virus type 2 DNA. Nachtigal M, Legrand A, Greenspan P, Nachtigal SA, Nagpal ML. //Intervirol.- 1990.- V.31.- P.166-174
103. Figura N. Are Helicobacter pylori differences important in the development of Helicobacter pylori-related diseases? //Ital J Gastroenterol Hepatol.- 1997.- V.29.- P.367-74.
104. Blaser M.J. Clinical review. Science, medicine, and the future. Helicobacter pylori and gastric diseases. //BMJ.- 1998.-V.316.- P.1507-1510.
105. Feldman R.A., Eccersley A.J.P., Hardie J.M. Epidemiology of Helicobacter pylori: acquisition, transmission, population prevalence and disease-to-infection ratio. Brit Med Bull 1998; 54:39-53.
106. Helicobacter pylori Lewis expression is related to the host Lewis phenotype. Wirth H.P., Yang M., Peek R.M., Tham K.T., Blaser M.J.//Gastroenterology.- 1997.- V.113.- P.1091-1098.
107. Detection and typing of the virulence determinants cagA and vacA of Helicobacter pylori directly from biopsy DNA: are in vitro strains representative of in vivo strains? Gunn M.C., Stephens J.C., Stewart J.D., Rathbone B.J.//Eur J Gastroenterol Hepatol.- 1998.- V.10.-P.683-687.
108. Figura N. Determinants of pathogenicity of *Helicobacter pylori*. //J Chemother.- 1999.- V.11, (Suppl 2).- P.22.
109. Immunological adhesion molecules on gastric mucosa. Does H.pylori, and specifically cagA+ strains influence its expression? Torres A., Perez-Perez G., Goreia Buey M., Pajares J.//Gut.- 1995.- V.37, (Suppl 1).- P.34.
110. Prospective analysis of the association of infection with CagA bearing strains of Helicobacter pylori and coronary heart disease. Singh RK, McMahon AD, Patel H, Packard CJ, Rathbone BJ, Samani NJ. //Heart.- 2002.- V.88.- P.43-46.
111. Infection by CagA-positive Helicobacter pylori strains in patients with ischemic heart disease – Prevalence and association with exercise-induced electrocardiographic abnormalities. Figura N, Palazzuoli A, Faglia S, et al.//Dig Dis Sci.- 2002.- V.47.- P.831-836.
112. Multiple infections and subsequent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study. Smieja M, Gnarpe J, Lonn E, et al. //Circulation.- 2003.- V.107.- P.251-257.
113. The association of seropositivity to Helicobacter pylori, Chlamydia pneumoniae, and cytomegalovirus with risk of cardiovascular disease: a prospective study. Haider AW, Wilson PWF, Larson MG, et al. //J Am Coll Cardiol.- 2002.- V.40.- P.1408-1413.



114. Pietroiusti A, Diomedì M, Silvestrini M, et al. Cytotoxin-associated gene-A-positive *Helicobacter pylori* strains are associated with atherosclerotic stroke. // *Circulation*.- 2002;106:580–4.
115. Influence of chronic *Helicobacter pylori* infection on ischemic cerebral stroke risk factors. Majka J, Rog T, Konturek PC et al. // *Med Sci Monit*.- 2002.- V.8.- P.75–84.
116. *Helicobacter pylori* infection causes persistent platelet activation in vivo through enhanced lipid peroxidation. Davi G, Neri M, Falco A, Festi D, Taraborelli T, Labattoni G, Basili S, Cuccurullo F, Patrono C. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.- 2005.- V.25.- P.246–251.
117. Do procalcitonin and C-reactive protein levels have a place in the diagnosis and follow-up of *Helicobacter pylori* infections? Saribas S, Kocazeybek B, Aslan M, Altun S, Seyhun Y, Oner YA, Memisoglu N. // *J Med Microbiol*.- 2004.- V.53.- P.639– 644.
118. Increased thrombin generation and circulating levels of tumour necrosis factor alpha in patients with chronic *Helicobacter pylori*-positive gastritis. Consolazio A, Borgia MC, Ferro D, Iacopini F, Paoluzi OA, Crispino P, Nardi F, Rivera M, Paoluzi P. // *Aliment Pharmacol Ther*.-2004.- V.20.-P.289–294.
119. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on platelet activation and disease recurrence in patients with acute coronary syndromes. Elizalde JJ, Perez-Pujol S, Heras M, et al. // *Helicobacter*.- 2004.- V.9.- P.681.
120. Gillum RF. Infection with *Helicobacter pylori*, coronary heart disease, cardiovascular risk factors, and systemic inflammation: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. // *J.Natl Med Assoc*.- 2004.- V.96.- P.1470–1476.
121. *Helicobacter pylori* and hepatitis A virus infections and the cardiovascular risk profile in patients with diabetes mellitus: results of a populationbased study. Ongey M, Brenner H, Thefeld W, Rothenbacher D. // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*.- 2004.-V.11.- P.471–476.
123. Infectious risk factors for atherosclerotic vascular disease in hemodialysis patients – *Chlamydia pneumoniae* but not *Helicobacter pylori* or cytomegalovirus is associated with increased C-reactive protein. Wolf SC, Brehm BR, Mayer O, Jurgens S, Schultze G, Risler T. // *Ren Fail*.- 2004.- V.26.-P.279–287.
124. Determinants of early-onset cardiovascular disease: a case-control study of young myocardial infarction patients. Assanelli D, Bonanome A, Grassi M, Archetti S, Negrini R, Pezzini A, Curello S, Visioli F. // *Ital Heart J*.- 2004.- V.8.- P.604–611.
125. The impact of *Helicobacter pylori* infection on coronary heart disease in a Korean population. Lee SY, Kim DK, Son HJ, Lee JH, Kim YH, Kim JJ, Paik SW, Rhee JC. // *Korean J Gastroenterol*.- 2004.- V.44.-P.193–198.
126. *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* are present only in human atherosclerotic plaques but not the healthy segments. Faisak B, Yildirir A, Akyon Y et al. // *Eur Heart J*.- 1999.- V.20(Suppl.): 9(Abstract).
127. Evaluation of carotid arterial plaques after endarterectomy for *Helicobacter pylori*. Malnick SD, Goland S, Kaftoury A et al. // *Am J Cardiol*.- 1999.- V.83.- P.1586-1587.
128. Blasi F, Denti F, Erba M et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* but not *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques of aortic aneurysms. // *Clin Microbiol*.- 1996.- V.34.- P.2766-2769.
129. Nickel binding and immunological properties of the c-terminal domain of the *Helicobacter pylori* GroES homologue (HSPA). I.Kansau, F.Guillain, J.M.Thiberge, A.Labigne // *Molecular microbiology*.- 1996.- V.22.- N5.- P.1013-1023.
130. Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with coronary calcification levels: suggestion of pathogen-triggered autoimmunity in early atherosclerosis. Zhu J, Katz RJ, Quyyumi AA, et al. // *Circulation*.- 2004.- V.109.- P.36–41.

131. Cross-reactivity of Anti-CagA antibodies with vascular wall antigens – Possible pathogenic link between *Helicobacter pylori* infection and atherosclerosis. Franceschi F, Sepulveda AR, Gasbarrini A, et al. //Circulation.- 2002.- V.106.- P.430–434.
132. Vallance P, Chan N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. //Heart.- 2001.- V.85.- P.342–50.
133. *Helicobacter pylori* infection inhibits antral mucosal nitric oxide production in humans. von Bothmer C, Edebo A, Lonroth H, Olbe L, Pettersson A, Fandriks L. //Scand J Gastroenterol.- 2002.- V.37.- P.404–408.
134. Asymptomatic *Helicobacter pylori* Infection Increases Asymmetric Dimethylarginine Levels in Healthy Subjects. M.Marra, A.R.Bonfigli, P.Bonazzi, R.Galeazzi, C.Sirolla, I.Testa S.Cenerelli, M.Boemi, R.Testa.// HELICOBACTER.- 2005.- V.10.- N6.- P.609-614.
135. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase predicts mortality in end-stage renal disease (ESRD). Zoccali C, Bode-Böger SM, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Malatino L. //Lancet.- 2001.- V.358.- P.2113–2117.
136. Tamura A, Fujioka T, Nasu M. Relation of *Helicobacter pylori* infection to plasma vitamin B-12, folic acid, and homocysteine levels in patients who underwent diagnostic coronary arteriography. //Am J Gastroenterol.- 2002.- V.97.- P.861–866.
137. Berger P. Hyperhomocysteinemia: an important risk factor for cardiovascular disease? Not yet!// Journal of Thrombosis and Haemostasis.-2003.- V.1.- P.1876-1877
138. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress and growth arrest leads to specific changes in gene expression in human vascular endothelial cells. Outinen P. A., Sood S. K., Pfeifer S. I., Pamidi S., Podor T. J., Li J., Weitz J. I., Austin R. C.// Blood.- 1999.- V.94.- P.959–967.
139. Eradication of *Helicobacter pylori* Infection Improves Blood Pressure Values in Patients Affected by Hypertension. A.Migneco, V.Ojetti, L. Specchia, F.Franceschi, M.Candelli, M.Mettimano, R.Montebelli, L.Savi, G.Gasbarrini //Helicobacter.- 2003.-V.8.- P.585
140. Effect of treatment for *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* on markers of inflammation and cardiac events in patients with acute coronary syndromes – South Thames trial of antibiotics in myocardial infarction and unstable angina (STAMINA). Stone AFM, Mendall MA, Kaski JC, et al. //Circulation.- 2002.- V.106.-P.1219–1223.
141. Increase of arterial thrombosis parameters in chronic *Helicobacter pylori* infection in mice. Aguejof O, Mayo K, Monteiro L, Doutremepuich F, Doutremepuich C, Megraud F. //Thromb Res.- 2002.- V.108.- P.245–248.

УДК 616.9:616.13.002.2-004.6-092

#### ЛАТЕНТНА ІНФЕКЦІЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ШВИДКОГО ПРОГРЕСУВАННЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО ПРОЦЕСУ

Крестецька С.Л., Крестецький М.Г., Волянський А.Ю., Коляда О.М., Казмірчук В.В.  
Інститут мікробіології і імунології ім.І.І.Мечникова АМН України

Ще 10 років тому вважалося, що адекватна корекція гіпертензії та гіперліпідемії здатна ефективно вирішувати питання профілактики швидкого прогресування атеросклеротичного процесу та попереджувати виникнення значної частини критичних судинних подій. Однак сьогодні дані, отримані в чисельних дослідженнях, свідчать про те, що існуючі конвенційні маркерні фактори ризику швидкого прогресування атеросклеротичного процесу (гіпертензія, метаболічні порушення, паління) асоційовані приблизно з 50% клінічно маніфестних форм цього захворювання. Це обґрунтовує доцільність пошуку інших патогенетично значущих факторів та оцінки ризиків, що з ними пов'язані. Згідно інфекційній гіпотезі тривала персистенція деяких мікроорганізмів є потенційною сполучною ланкою між запаленням та атеросклерозом (або його клінічними маніфестаціями, які). Дані, отримані в галузі сероепідеміології, молекулярної біології, імунології, на експериментальних моделях та при дослідженні ефективності антибіотиків свідчать про наявність суттєвої позитивної асоціації, однак, причинно-наслідковий характер цього зв'язку потребує доведення. В огляді наведені дані, що характеризують сучасні уявлення про перспективи даного напрямку.

**UDK 616.9:616.13.002.2-004.6-092****LATENT INFECTION AS A RISK FACTOR FOR ATHEROSCLEROSIS FAST PROGRESSION****Krestetska S.L., Krestetsky M.G., Voliansky A.U., Koliada O.N., Kazmirchuk V.V.****Mechnicov Institute of microbiology and immunology of Ukrainian MCA**

A decade ago, the correction of hypercholesterolemia and hypertension was expected to prevent the fast progressing of atherosclerotic process and, in an essential measure, to warn occurrence of critical vascular events. But now, an increasing body of evidence suggests that existing conventional risk factors such as hypertension, hyperlipidaemia, diabetes mellitus and smoking account for only about 50% of atherosclerosis clinical occurrence. This fact proves expediency of new search for reliable influence factors and estimation its risks value. The infectious hypothesis proposes that various microorganisms may serve as potential etiological factors, linking inflammation and atherosclerosis (or its clinical manifestations, which now is the leading cause of critical vascular events). Evidence from seroepidemiology, molecular biology, immunology, pathology, animal models and human antibiotic intervention studies, collectively have suggested a largely positive association between infection and atherosclerosis. However, the precise nature of a causal or coincidental link between infection and atherosclerosis remains to be determined. A current perspective is presented in this review.

**УДК 616.9:616.13.002.2-004.6-092****ЛАТЕНТНАЯ ИНФЕКЦИЯ КАК ФАКТОР РИСКА БЫСТРОГО ПРОГРЕССИРОВАНИЯ  
АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА****Крестецкая С.Л., Крестецкий Н.Г., Волянский А.Ю., Коляда О.Н., Казмирчук В.В.****Институт микробиологии и иммунологии им. И.И.Мечникова**

Ещё 10 лет назад считалось, что адекватная коррекция гипертензии и гиперлипидемии способна эффективно решать вопросы профилактики быстрого прогрессирования атеросклеротического процесса и, в существенной мере, предупреждать возникновение критических сосудистых событий. Однако, сегодня результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что существующие маркерные факторы риска быстрого прогрессирования атеросклероза (гипертония, гиперлипидемия, диабет, курение) ассоциированы приблизительно с 50% клинически манифестных форм этого заболевания, что обосновывает целесообразность поиска новых патогенетически значимых факторов и оценки рисков с ними связанных. В соответствии с инфекционной гипотезой длительная персистенция некоторых микроорганизмов может быть связующим звеном между воспалением и атеросклерозом (или его клиническими манифестациями). Данные, полученные в области сероэпидемиологии, молекулярной биологии, иммунологии, экспериментальных моделей и исследования эффективности антибиотиков, свидетельствуют о наличии существенной позитивной ассоциации, однако характер этой ассоциации продолжает оставаться предметом дискуссии. В обзоре приведены данные, характеризующие современные представления о перспективах данного направления.