

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ МИКРООРГАНИЗМОВ В ИНДУЦИРОВАННИИ И РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА (ОБЗОР)

**А. С. Купрюшин** — ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», медицинский институт, заведующий кафедрой «клиническая морфология и судебная медицина с курсом онкологии», доцент, кандидат медицинских наук; **Д. Г. Чудаева** — ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», медицинский институт, ассистент кафедры «клиническая морфология и судебная медицина с курсом онкологии»; **М. Г. Федорова** — ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», медицинский институт, доцент кафедры «клиническая морфология и судебная медицина с курсом онкологии», кандидат медицинских наук; **И. В. Латынова** — ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», медицинский институт, доцент кафедры «клиническая морфология и судебная медицина с курсом онкологии», кандидат биологических наук; **Ж. С. Вишнякова** — ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», медицинский институт, доцент кафедры клинической морфологии и судебная медицина с курсом онкологии, доцент, кандидат биологических наук; **Н. В. Купрюшина** — Пензенское областное бюро судебно-медицинской экспертизы, заведующая патолого-анатомическим отделением общей патологии №2, кандидат медицинских наук; **А. А. Ефимов** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой судебной медицины им. профессора М. И. Райского, доцент, кандидат медицинских наук.

## MODERN ISSUE ON THE ROLE OF MICROORGANISMS IN THE INDUCTION AND THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS (REVIEW)

**A. S. Kupryushin** — Penza State University, Medical Institute, Head of Department of Clinical Morphology and Forensic Medicine with the Course of Oncology, Assistant Professor, Candidate of Medical Sciences; **D. G. Chudaeva** — Penza State University, Medical Institute, Department of Clinical Morphology and Forensic Medicine with the Course of Oncology, Assistant; **M. G. Fedorova** — Penza State University, Medical Institute, Department of Clinical Morphology and Forensic Medicine with the Course of Oncology, Assistant Professor, Candidate of Medical Sciences; **I. V. Latynova** — Penza State University, Medical Institute, Department of Clinical Morphology and Forensic Medicine with the Course of Oncology, Assistant Professor, Candidate of Biological Sciences; **Zh. S. Vishnyakova** — Penza State University, Medical Institute, Department of Clinical Morphology and Forensic Medicine with the Course of Oncology, Assistant Professor, Candidate of Biological Sciences; **N. V. Kuprushyna** — Penza Regional Bureau of Forensic Medical Inspection, Head of Department of pathological Anatomy of General Pathology № 2, Candidate of Medical Sciences; **A. A. Efimov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Forensic Medicine n.a. Professor M. I. Raysky, Assistant Professor, Candidate of Medical Sciences.

Дата поступления — 21.03.2016 г.

Дата принятия в печать — 19.05.2016 г.

**Купрюшин А.С., Чудаева Д.Г., Федорова М.Г., Латынова И.В., Вишнякова Ж.С., Купрюшина Н.В., Ефимов А.А.** Современные представления о роли микроорганизмов в индуцировании и развитии атеросклероза (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2016; 12 (2): 113–117.

В работе отражены и проанализированы более 70 источников, посвященных связи инфекционного процесса и развития атеросклеротических изменений. Резюмировано, что инфицирование и носительство патогенных микроорганизмов оказывает влияние на прогрессирование атеросклероза.

**Ключевые слова:** атеросклероз, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловирусная инфекция, хламидиоз, хеликобактер пилори, кишечная микрофлора.

**Kupryushin AS, Chudaeva DG, Fedorova MG, Latynova IV, Vishnyakova ZhS, Kuprushyna NV, Efimov AA.** Modern issue on the role of microorganisms in the induction and the development of atherosclerosis (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2016; 12 (2): 113–117.

More than 70 literature sources are presented and analyzed in the work. Data sources are devoted to the connection between infection and development of atherosclerotic changes. It has been found out that the infection and the presence of pathogenic microorganisms influence the progression of atherosclerosis.

**Key words:** atherosclerosis, herpes simplex virus 1-st and 2-nd types, cytomegalovirus infection, Chlamydia, Helicobacter pylori, intestinal microflora.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире. Ожидается, что к 2020 г. острый инфаркт миокарда и мозговой инсульт станут лидирующими причинами смертности в мире, которая составит около 20 млн человек в год, а к 2030 г. возрастет до 24 млн человек в год [1]. Основной причиной инфаркта и инсульта является атеросклероз (Ат). Следовательно, можно утверждать, что если удастся найти эффективные средства его профилактики, то продолжительность и качество жизни людей повысится. В настоящее время нет единой теории возникновения Ат, поэтому, на наш взгляд, важно иметь представление о разных аспектах этиопатогенеза этого патологического процесса, что может быть полезным врачу в конкретных клинических ситуациях.

**Цель** данного обзора литературы: систематизировать и оценить значимость инфекционных этиологических факторов развития Ат.

На современном уровне развития науки единой теории возникновения Ат не существует. Исследователями этой проблемы выдвигаются следующие теории: липопротеидной инфильтрации, дисфункции эндотелия, аутоиммунная, моноклональная, перекисная, генетическая и гормональная. Ряд авторов склоняется к их сочетанию. Однако многие ученые все большую роль отводят инфекционной теории развития Ат [2].

Существует связь жизнедеятельности ряда вирусов с холестерином. Исследования взаимосвязи вирусной инфекции и макрофагальной активности показали, что в результате внутриклеточного вторжения патогена нарушается отток холестерина, а это ведет к вирус-зависимому увеличению клеточного содержания холестерина и повышению риска развития Ат [3]. В данном случае можно выделить два ключевых звена: макрофаги и холестерин. Как известно, макрофаги играют центральную роль в патогенезе Ат, а также являются хозяевами для вирусов герпеса

[4], гриппа [5], мышинного лейкоза [6], коровьей оспы [7], Эпштейна — Барр [8], Эбола [9], Денге [10], кори [11], вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [12, 13]. Известно также, что эти вирусы зависят от холестерина, который необходим для их репликации. При воспроизводстве вируса происходит истощение клеточного холестерина, что приводит к разрушению липидных рафтов клеточных мембран. Роль холестерина в вирусном жизненном цикле наиболее изучена для ВИЧ. ВИЧ-1 нуждается в холестерине для его сборки и баддинга, а также для заражения клеток мишеней, что было продемонстрировано обнаружением уменьшения числа ВИЧ-1 частиц в инфицированных клетках при ингибировании синтеза холестерина ловастатином [14]. В результате истощения клеточного холестерина заметно снижается продукция ВИЧ-1 частиц [3]. Кроме того, обработка частиц ВИЧ β-секвестрирующим холестерин циклодекстрином делает вирус не способным проникать в клетку [15, 16]. Такой механизм может быть специфическим для конкретной инфекции. Но он также может быть и общим неспецифическим ответом на любую инфекцию. В любом случае его конечным результатом является избыточное накопление холестерина в клетке.

Наиболее убедительные данные исследований об инфекционной предпосылке воспалительных изменений при Ат получены для вирусов семейства *Herpesviridae*: цитомегаловируса (ЦМВ) [17], вирусов простого герпеса (ВПГ), вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) [18–21]. Еще в 1973 г. E. Benditt и J. Benditt [22] предложили теорию «доброкачественной неоплазии», согласно которой атеросклеротическая бляшка развивается в результате клональной экспансии единственной клетки, мутация которой обусловлена воздействием вирусного агента. Ассоциация Ат с вирусной инфекцией экспериментально обоснована работами отечественных и зарубежных исследователей, которые выявили атеросклеротические изменения сосудов у животных, зараженных вирусом простого герпеса. При этом предварительная иммунизация и иммуностимуляция вызывали торможение и прекращение атеросклеротической патологии независимо от количества холестерина в принимаемой пище [23, 24, 25, 26]. Считается, что вирусы семейства *Herpesviridae* обладают тропностью к эндотелиоцитам и гладкомышечным клеткам артериальных сосудов человека, что подтверждается обнаружением вирусов в биоптатах сосудов больных Ат, тогда как на участках, свободных от атеросклеротических бляшек, вирусного материала, как правило, не обнаруживается [27]. Хронические вирусные инфекции также могут играть роль в дестабилизации атеросклеротических бляшек [28]. По мнению авторов, участие вирусов в атеросклеротической дестабилизации связано с их способностью повреждать эндотелиальные клетки и нарушать взаимодействие клеток крови (тромбоцитов и лейкоцитов) со стенкой сосуда. Как известно, в дальнейшем возникает реакция активного воспаления в сосудистой интиме, что запускает Ат. Моноциты, проникающие внутрь стенки сосудов, поглощают вирусные частицы и обломки клеток, образуя пенные клетки при их гибели, и превращаются в пенные клетки. Содержащие вирус пенные клетки способствуют дестабилизации атеросклеротической бляшки. Поскольку возможен переход латентной инфекции в активную, особенно при отсутствии соответствующих антител, гибель клеток при продуктивной инфекции

обуславливает изъязвление атеросклеротической бляшки и атеротромбоз.

Выявлено также, что при наличии герпесвирусов в миокарде достоверно чаще возникают сердечные аритмии, желудочковые аритмии определялись у 83,3% вирусоносителей [29].

В пораженных Ат сосудах и атеросклеротических бляшках с высокой долей вероятности может быть обнаружен ЦМВ, а его серопозитивность коррелирует с Ат и тяжестью течения сердечно-сосудистых заболеваний [30–35]. У больных в острую фазу трансмурального инфаркта миокарда и мозгового инсульта количество вирусных частиц в 1 мл крови на 76–87% больше, чем у пациентов, не имеющих сердечно-сосудистой патологии. При морфологическом исследовании тканей внутренних органов пациентов, умерших от осложнений ишемической болезни сердца (ИБС), во всех случаях обнаружены антигены представителей семейства *Herpesviridae* — ЦМВ и ВПГ. При смерти от некардиальных причин было в 10 раз меньше случаев обнаружения этих антигенов в тканях [29].

В процессе обследования больных облитерирующим Ат артерий нижних конечностей и хронической абдоминальной ишемией исследовались атеросклеротические бляшки, полученные при проведении аортобедеренного шунтирования. У больных, умерших от острого инфаркта миокарда, ишемического инсульта и страдавших висцеральным Ат изучались фрагменты брюшной аорты, чревного ствола, верхней брыжечной, подвздошных, бедренных и подколенных артерий. Во всех приведенных случаях определялись специфические IgG и ДНК ВПГ 1-го и 2-го (ВПГ2) типов. Установлено, что противогерпетические IgG обнаруживались у 68–97% больных, причем частота их выявления с увеличением длительности заболевания достоверно возрастала. ВПГ2 был обнаружен в атеросклеротических бляшках бедренных артерий у 77% больных с облитерирующим Ат артерий нижних конечностей. ДНК вируса также была определена при аутопсии в атеросклеротических бляшках брюшной аорты, подвздошных артерий, верхней брыжечной артерии и чревном стволе более чем в одной трети случаев. Определялась взаимосвязь между количеством артерий, позитивных к ВПГ2, и степенью развития в них атеросклеротических изменений. Также ДНК была выявлена в липидных пятнах в 46% случаев, в фиброзной бляшке в 48%, в атероматозной бляшке с кальцинозом в 64%, в изъязвленной атеросклеротической бляшке в 75%, что доказывает взаимосвязь выраженности атеросклеротического поражения артерий с наличием ВПГ2, причем более тяжелые случаи и быстрое прогрессирование заболевания были ассоциированы с инфицированием двумя типами ВПГ. Эти данные свидетельствуют о существовании связи ВПГ с периферическим Ат [36].

Результаты других исследований свидетельствуют о наличии связи между ЦМВ-инфекцией и риском развития повторного стеноза после коронарной атерэктомии и ангиопластики, в участках рестеноза выявлена ДНК этого вируса. Через 6 месяцев после оперативного лечения у больных с высоким уровнем антицитомегаловирусных IgG рестеноз был более выраженным, чем у больных с отрицательной серологической реакцией (43 и 8% соответственно). При проведении многофакторного регрессионного анализа показано, что наличие серопозитивной реакции и титра антител к цитомегаловирусу представляют собой два независимых прогностических фактора

рестеноза (отношения шансов составили 12,9 и 8,1 соответственно). Признаки острого инфекционного процесса при этом отсутствовали. Цитомегаловирусная инфекция является сильным независимым фактором риска повторного стенозирования артерии после коронарной атерэктомии. Если данные результаты подтвердятся, это поможет выявлять больных с повышенным риском рестеноза [37].

Кроме того, некоторые типы аденовирусов, гриппа, парагриппа, реовирусов, риновирусов на основании ряда экспериментальных данных, в результате репликации в эндотелиальных клетках человека также играют роль в инициации повреждения сосудистой стенки [38]. В период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ происходит увеличение показателей смертности, в первую очередь от сердечно-сосудистых заболеваний [39, 40]. Получены данные об увеличении риска инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения в связи с ОРВИ [41–43]. Результаты когортных исследований подтверждают весенне-осеннюю сезонную зависимость вирусной активности и обострений атеросклеротического процесса (по российским данным, март, ноябрь) [44].

Сопоставление возникновения в 1967 г. в США и в 1978 г. в Финляндии эпидемиологических хламидийных вспышек с ростом заболеваемости ИБС явилось поводом для изучения данной связи. Для этого проводились исследования, посвященные проблеме «атероматоз — хламидиоз» [45], результаты которых были представлены в виде докладов на Европейском конгрессе кардиологов в 1998 г. Отечественными [46–48], финскими [49,50], американскими [33] и итальянскими [51] учеными установлена связь хламидийного инфицирования и ИБС.

В ряде научных исследований доказывается, что распространенность инфицирования *Helicobacter pylori* (Hr) значительно выше у пациентов с ИБС, чем у пациентов, не имеющих патологии коронарных артерий [52–55]. Установлено, что инфекция Hr является независимым фактором риска развития ИБС, особенно среди пациентов, никогда не куривших и не страдающих сахарным диабетом [53]. Присутствие ДНК Hr в значительном количестве атеросклеротических бляшек и их отсутствие в здоровой сосудистой стенке свидетельствуют, что этот микроорганизм может принимать участие в развитии Ат, особенно в случаях, когда общеизвестные факторы риска слабо объясняют высокую распространенность атеросклеротических изменений [56].

Рассматривая возможные механизмы влияния Hr-инфекции на Ат и ИБС, большинство ученых смещают акцент на системное воздействие. Во-первых, инфекция Hr может выступать в качестве триггера активации свертывающей системы крови, стимулируя агрегацию тромбоцитов и прокоагулянтную активность [57]. Во-вторых, связь между инфекцией Hr и ИБС может быть опосредована через хроническую низкоактивную острофазовую реакцию с повышением концентраций С-реактивного протеина и фибриногена крови [58]. В-третьих, Hr-инфекция может изменять профиль липидов сыворотки крови, в связи с чем повышается риск развития Ат [59]. В-четвертых, Hr играет роль в индуцировании лейкоцитарного ответа, развивающегося при инфаркте миокарда. У инфицированных Hr пациентов выявлена более высокая экспрессия молекул адгезии LFA-1 к нейтрофилам по сравнению с неинфицированными пациентами [60].

Отмечено положительное влияние лечения антибиотиками на прогноз пациентов, страдающих ИБС [61, 62]. У пациентов после инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии при использовании азитромицина и рокситромицина статистически достоверно снижена распространенность острых коронарных синдромов в течение продолжительного времени [63, 64]. После эрадикации Hr снижаются частота приступов стенокардии, уменьшается атеросклеротическое сужение просвета коронарных артерий [52, 64–66]. Эрадикация Hr благотворно влияет на обмен холестерина, снижается уровень С-реактивного протеина и фибриногена крови и уровень маркеров воспаления TNF $\alpha$  и F1+2 [65, 67, 68]. В то же время при персистенции Hr-инфекции уровень фибриногена сохраняется повышенным [69].

Одни из последних исследований свидетельствуют о том, что микрофлора кишечника также играет роль в развитии Ат [70, 71]. Высказано предположение, что связь микрофлоры и Ат опосредуется через триметиламин-N-оксид (ТМАО). Это вещество образуется в процессе метаболизма фосфатидилхолина, поступающего с пищей (яйца, печень, говядина и свинина). В кишечнике фосфатидилхолин (лецитин) под действием липаз превращается в различные метаболиты, в том числе глицерофосфохолин, фосфохолин и холин. В толстой кишке из холинсодержащих питательных веществ под действием микроорганизмов образуется триметиламин, который быстро окисляется до ТМАО печеночными флавиносодержащими монооксигеназами. В нескольких экспериментальных исследованиях установлено, что ТМАО усиливал накопление холестерина в макрофагах и инфильтрацию стенок артерий пенными клетками [70]. В другом исследовании изучали грызунов, которые жили в одинаковых условиях, с одинаковым уровнем физической нагрузки. Одни питались нормальным кормом, рацион других мышей был обогащен холином или ТМАО. Оказалось, что чем выше содержание холина или ТМАО в рационе животных, тем больше ТМАО содержалось в плазме и тем сильнее был выражен атеросклеротический процесс. Значит, и размер, и количество атеросклеротических бляшек напрямую зависят от концентрации ТМАО в крови [72].

Исследователи из клиники Кливленда [73] попросили группу добровольцев съесть по два яйца, сваренных вкрутую (они наиболее богаты лецитином) и провели пробу с нагрузкой фосфодилхолином. Это подняло ТМАО в их крови. Но когда эти же участники прошли курс антибиотиков, даже дополнительное употребление яиц и проба с нагрузкой фосфодилхолином не смогли поднять его обратно [73, 74]. Кроме этого, наблюдения велись за пациентами с сердечно-сосудистой патологией. У них исходная медиана уровня ТМАО была достоверно выше (5,0 мкмоль/л), чем у пациентов без сердечно-сосудистой патологии (3,5 мкмоль/л) [73]. Следует отметить, что в последнее время все чаще диагностируются случаи инфарктов у детей, причинами которых являются воспалительные заболевания коронарных артерий — коронариты, что связано с внутриклеточными инфекционными агентами — вирусами [75].

С учетом изложенного можно сформулировать следующие заключения. Вирусы зависят от наличия холестерина, который им необходим для их жизненного цикла. Исследования финских, американских, итальянских клиницистов, а также работы российских кардиологов А. Б. Сумарокова, В. Н. Лякишева [46] и изыскания И. А. Климова, Г. А. Цепкова, А. Л. По-

зняка [48], проведенные на основе морфологических, культуральных, иммунологических, молекулярно-биологических и экспресс-методов, выявили связь хламидийного инфицирования и ИБС. Накопились экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о причастности вирусов герпеса, в том числе цитомегаловирусов, к патогенезу Ат. Выявили присутствие ДНК *Helicobacter pylori* в значительном количестве в атеросклеротических бляшках и их отсутствии в здоровой сосудистой стенке. Исследования доказали влияние эрадикации *Helicobacter pylori* на уменьшение прогрессирования Ат. Помимо влияния патогенных микроорганизмов на формирование атеросклеротических бляшек имеется воздействие и собственной микрофлоры кишечника.

Таким образом, инфекционные агенты играют важную роль в развитии Ат, что доказывается огромным количеством исследований в данном направлении и подтверждением корреляции инфекционных процессов в организме с выраженностью атеросклероза.

**Авторский вклад:** написание статьи — Д. Г. Чудаева, М. Г. Федорова, И. В. Латынова, Ж. С. Вишнякова, Н. В. Купрюшина; утверждение рукописи к публикации — А. С. Купрюшин, А. А. Ефимов.

#### References (Литература)

- World Health Organization. The World Health Report 2014. URL: [who.int>gho/publications/world\\_health...2014/en/](http://who.int>gho/publications/world_health...2014/en/)
- Leinonen M, Saikku P. Infections and atherosclerosis. *Scandinavian Cardiovascular Journal* 2000; 34 (1): 12–20.
- Ono A, Freed E. Plasma membrane rafts play a critical role in HIV-1 assembly and release. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2001; 98: 13925–13930.
- Itzhaki RF, Wozniak MA. Herpes simplex virus type 1, apolipoprotein E, and cholesterol: A dangerous liaison in Alzheimer's disease and other disorders. *Progress in Lipid Research* 2005; 34: 123–131.
- Sun X, Whittaker GR. Role for influenza virus envelope cholesterol in virus entry and infection. *Journal of Virology* 2003; 77: 12543–12551.
- Beer C, Pedersen L, Wirth M. Amphotropic murine leukaemia virus envelope protein is associated with cholesterol rich microdomains. *Journal of Virology* 2005; 2: 36–45.
- Chung CS, Huang CY, Chang W. Vaccinia virus penetration requires cholesterol and results in specific viral envelope proteins associated with lipid rafts. *Journal of Virology* 2005; 79: 1623–1634.
- Katzman RB, Longnecker R. Cholesterol dependent infection of Burkitt's lymphoma cellines by Epstein — Barr virus. *J Gen Virol* 2003; 84: 2987–2992.
- Empig CJ, Goldsmith MA. Association of the caveola vesicular system with cellular entry by filoviruses. *J Virol* 2002; 76: 5266–5270.
- Reyes Del Valle J, Chavez Salinas S, Medina F, et al. Heat shock protein 90 and heat shock protein 70 are components of dengue virus receptor complex in human cells. *J Virol* 2005; 79: 4557–4567.
- Manie SN, Debreyne S, Vincent S, et al. Measles virus structural components are enriched into lipid raft microdomains: a potential cellular location for virus assembly. *J Virol* 2000; 74: 305–311.
- Nakayama M, Hisatsune J, Yamasaki E, et al. Clustering of *Helicobacter pylori* VacA in lipid rafts, mediated by its receptor, receptor like protein tyrosine phosphatase beta, is required for intoxication in AZ 521 cells. *Infect Immun* 2006; 74: 6571–6580.
- Risselada HJ, Marrink SJ. The molecular face of lipid rafts in model membranes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 17367–17372.
- Maziere JC, Landureau JC, Giral P, et al. Lovastatin inhibits HIV-1 expression in H9 human T lymphocytes cultured in cholesterol poor medium. *Biomed Pharmacother* 1994; 48: 63–67.
- Campbell SM, Crowe SM, Mak J. Virion associated cholesterol is critical for the maintenance of HIV-1 structure and infectivity. *Aids* 2002; 16: 2253–2261.
- Guyader M, Kiyokawa E, Abrami L, et al. Role for human immunodeficiency virus type 1 membrane cholesterol in viral internalization. *J Virol* 2002; 76: 10356–10364.
- Sainz BJ, LaMarca HL, Garry RF, et al. Synergistic inhibition of human cytomegalovirus replication by interferon-alpha, — beta and interferon-gamma. *J Virol* 2005; 2: 14.
- Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. Atherogene investigators: impact of infectious burden on extent and longterm prognosis of atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 15–21.
- Ibrahim AI, Obeid MT, Jouma MJ, et al. Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus and Epstein — Barr virus DNA in atherosclerotic plaques and in unaffected bypass grafts. *J Clin Virol* 2005; 32 (1): 29–32.
- Schlitt A, Blankenberg S, Weise K, et al. Herpesvirus DNA (Epstein — Barr virus, herpes simplex virus, cytomegalovirus) in circulating monocytes of patients with coronary artery disease. *Acta Cardiol* 2005; 60 (6): 605–610.
- Shi Y, Tokunaga O. Herpesvirus (HSV1, EBV and CMV) infections in atherosclerotic compared with non-atherosclerotic aortic tissue. *Pathol Int* 2002; 52 (1): 31–39.
- Benditt EP, Benditt JM. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 70: 1753–1756.
- Gandzha IM. Mechanism of influence of a viral infection on defeat of vessels and myocardium. *Medichnij Vsesvit* 2001; 1: 21. Russian (Ганджа ИМ. Механизм влияния вирусной инфекции на поражение сосудов и миокарда. *Медицинский Весвіт* 2001; 1: 21).
- Milnich J, Adam E, De Bakey M. Cytomegalovirus and atherosclerosis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1996; 44 (5-6): 297–302.
- Fabricant CG, Fabricant J, Minick CR, et al. Atheroarteriosclerosis induced by infection with herpesvirus. *Fed Proc* 1983; 42 (8): 2476.
- Hajjar DP, Fabricant CG, Minick CR, et al. Virus-induced atherosclerosis. *Amer J Pathol* 1986; 122 (1): 62.
- Surmin SA, Sobenin IA, Karagodin VP, et al. The inducing role of viruses sharp respiratory virus infections in a progression of atherosclerotic process. Problems and prospects of modern science 2011; 3 (1): 57–58. Russian (Сурмин С. А., Собенин И. А., Карагодин В. П. и др. Индуцирующая роль вирусов острых респираторных вирусных инфекций в прогрессии атеросклеротического процесса. *Проблемы и перспективы современной науки* 2011; 3 (1): 57–58).
- Muhlestein JB. Chronic infection and coronary artery disease. *Med Clin North Am* 2000; 84 (1): 123–148.
- Peremot SD, Celujko VI, Smeljanskaja MV, et al. Influence of representatives of Herpesviridae family on the course of coronary heart disease. *Ukrainian cardiological journal* 2000; 3: 30–33. Russian (Перемот С. Д., Целуйко В. И., Смелянская М. В. и др. Влияние представителей семейства Herpesviridae на течение ишемической болезни сердца. *Український кардіологічний журнал* 2000; 3: 30–33).
- Emingil G, Buduneli E, Aliyev A, et al. Association between periodontal disease and acute myocardial infarction. *J Periodontol* 2000; 71 (12): 1882–1886.
- Higgins JP, Higgins JA, Higgins PM, et al. Chlamydia pneumoniae and coronary artery disease: legitimized linkages. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1 (3): 367–384.
- Kajander EO. Nanobacterioproducting calcifying nanoparticles. *Lett Appl Microbiol* 2006; 42 (6): 549–552.
- Kalayoglu MV, Libby P, Byrne GI. Chlamydia pneumoniae as an emerging risk factor in cardiovascular disease. *JAMA* 2002; 288 (21): 2724–2731.
- Muhlestein JB. Antibiotic treatment of atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14 (6): 605–614.
- Rauscher FM, Goldschmidt Clermont PJ, Davis BH, et al. Aging, Progenitor Cell Exhaustion, and Atherosclerosis. *Circulation* 2003; 108 (4): 457–463.
- Shhupakova AN. Communication of a virus of simple herpes with peripheral atherosclerosis. Achievements of medical science of Belarus 2003; 8: 117–118. Russian (Щупакова АН. Связь вируса простого герпеса с периферическим атеросклерозом. *Достижения медицинской науки Беларуси* 2003; 8: 117–118).

37. Zhou YF, Leon MB, Waclawiw MA, et al. Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of restenosis after coronary atherectomy. *Engl J Med* 2006; 335: 624–630.
38. Gurevich BC. Role of viruses of flu in progressing of atherosclerosis. In: *Kardiologija — XXI vek: Materialy konf. SPb., 2001*; p. 212–213. Russian (Гуревич В. С. Роль вирусов гриппа в прогрессировании атеросклероза. В кн.: *Кардиология — XXI век: Материалы конф. СПб., 2001*; с. 212–213).
39. Filippov AE. Total pathogenic loading and its connection with progressing of coronary heart disease. *Bulletin of the St. Petersburg medical academy n.a. Mechnikov* 2004; 3: 22–27. Russian (Филиппов А. Е. Суммарная патогенная нагрузка и ее связь с прогрессированием ишемической болезни сердца. *Вестник СПб мед. академии им. Мечникова* 2004; 3: 22–27).
40. Matsuura E, Kobayashi K, Tabuchi M, et al. Oxidative modification of low-density lipoprotein and immune regulation of atherosclerosis. *Prog Lipid Res* 2006; 45 (6): 466–486.
41. Guan XR, Jiang LX, Ma XH, et al. Respiratory Syncytial Virus Infection and Risk of Acute Myocardial Infarction *Am J Med Sci* 2010; Aug 31 [Epub ahead of print].
42. Koskela R, Mutanen P, Sorsa J, et al. Respiratory disease and cardiovascular morbidity. *Occup Environ Med* 2005; 62 (9): 650–655.
43. Kreutz R, Bliden K, Tantry U, et al. Viral respiratory tract infections increase platelet reactivity and activation: an explanation for the higher rates of myocardial infarction and stroke during viral illness. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005; 3: 2108–2109.
44. Aburawi E, Liuba P, Pesonen E, et al. Acute Respiratory Viral Infections Aggravate Arterial Endothelial Dysfunction in Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (4): 2733–2735.
45. Krylov AA, Stolov SV, Lineckaja NE. Role of inflammatory and infectious factors in development of atherosclerosis. *Clinical medicine* 1999; 11: 60–62. Russian (Крылов А. А., Столов С. В., Линецкая Н. Э. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза. *Клиническая медицина* 1999; 11: 60–62).
46. Sumarokov AB, Ljakishev VN. The chlamydial infection caused by *Chlamidia pneumoniae*, and atherosclerosis. *Clinical medicine* 1999; 7: 4–10. Russian (Сумароков А. Б., Лякишев В. Н. Хламидийная инфекция, вызванная *Chlamidia pneumoniae*, и атеросклероз. *Клиническая медицина* 1999; 7: 4–10).
47. Titov VN. Cardiac questions of pathogenesis of atherosclerosis: present and prospects. *Therapeutic archive* 2001; 73 (2): 78–82. Russian (Титов В. Н. Кардиальные вопросы патогенеза атеросклероза: настоящее и перспективы. *Терапевтический архив* 2001; 73 (2): 78–82).
48. Klimov IA, Serepov GA, Poznjak AA. Atherosclerosis of coronary vessels and clamidiosis. *Regional blood circulation and microcirculation* 2002; (1): 53–56. Russian (Климов И. А., Цепков Г. А., Позняк А. А. Атеросклероз коронарных сосудов и хламидиоз. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2002; (1): 53–56).
49. Linnanmiaki E, Leinonen M, Mattila K. *Chlamydia pneumoniae*-specific circulation immune complexes in patients with chronic coronary heart disease. *Circulation* 1993; 87: 1130–1134.
50. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, et al. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection as the risk factor for coronary heart disease in Helsinki heart study. *Ann Intern Med* 1992; 116 (4): 273–278.
51. Blasi F, Denil F, Ezba M, et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* but not *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques of aortic aneurisms. *J Clin Microbiol* 1996; 34 (11): 27–69.
52. Kowalski M, Konturek PC, Pieniazek P, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in coronary lumen reduction after percutaneous coronary angioplasty. *Dig Liver Dis* 2001 Apr; 33 (3): 222–229.
53. Osawa H, Kawakami M, Fujii M, et al. *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease in Japanese patients. *Cardiology* 2001; 95 (1): 14–19.
54. Konturek PC, Kowalski M, Nasser R, et al. Detection of *Helicobacter pylori* specific DNA in human coronary artery atherosclerotic plaques. In: *XIVth International Workshop on Gastrointestinal Pathology and Helicobacter pylori*. Strasbourg, 6–8 September, 2001.
55. Rudyk JuS, Smeljanskaja MV, Peremot SD, et al. Communication of *Helicobacter pylori* with coronary heart disease. *Ukrainian chemotherapeutic journal* 2000; 3: 43–48. Russian (Рудык Ю. С., Смелянская М. В., Перемот С. Д. и др. Связь *Helicobacter pylori* с ишемической болезнью сердца. *Украинский химико-терапевтический журнал* 2000; 3: 43–48).
56. Farsak B, Yildirim A, Akyon Y, et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* DNA in human atherosclerotic plaques by PCR. *Journal of Clinical Microbiology* 2000 Dec; 38 (12): 4408–4411.
57. Pellicano R, Oliaro E, Gandolfo N, et al. Ischaemic cardiovascular disease and *Helicobacter pylori*: Where is the link. *J of Cardiovascular Surgery (Torino)* 2000 Dec; 41 (6): 829–833.
58. Anderson JL, Carlquist JF, Muhlestein JB, et al. Evaluation of C-reactive protein, an inflammatory marker, and infectious serology as risk factors for coronary artery disease and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998 Jul; 32 (1): 35–41.
59. Laurila A, Bloigu A, Nayha S, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with elevated serum lipids. *Atherosclerosis* 1999 Jan; 142 (1): 207–210.
60. Galante A, Pietroiusti A, Carta S, et al. Infection with *Helicobacter pylori* and leukocyte response in patients with myocardial infarction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000 Apr; 19 (4): 298–300.
61. Gassbarrini A, Cremonini F, Armuzzi A, et al. The role of *Helicobacter pylori* in cardiovascular and cerebrovascular diseases. *J Physiol Pharmacol* 1999 Dec; 50 (5): 735–742.
62. Famularo G, Trinchieri V, Santini G, De Simone C. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease. *Ann Ital Med Int Jun* 2000 Apr; 15 (2): 144–155.
63. Grabczewska Z, Nartowicz E. Infections with *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* or cytomegalovirus and atherosclerosis. *Przegl Lek* 1999; 56 (9): 584–587.
64. Zellner C, Chou TM. Antibiotic prophylaxis and treatment of cardiovascular disease. *Circulation* 1999; 99 (14): 1922–1923.
65. Stone A. Does *Helicobacter pylori* cause heart disease. In: *8th United European Gastroenterology Week 25–30 November 2000*, Brussels, Belgium.
66. Isakov VA, Kudrjavceva LV. Azitromitsin (Sumamed) is a new component of anti-helicobacter therapy. *Clinical pharmacology and therapy* 2000; 9 (1): 22–24. Russian (Исаков В. А., Кудрявцева Л. В. Азитромицин (сумамед) — новый компонент антихеликобактерной терапии. *Клиническая фармакология и терапия* 2000; 9 (1): 22–24).
67. Hishiki S, Shiwa T, Yokoyama T, et al. Change of cardiovascular risk factors after eradication therapy of *Helicobacter pylori*. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2001 Jul; 98 (7): 814–821.
68. Paoluzi P, Consolazio A, Borgia M, et al. Increased thrombin generation in patients with chronic gastritis and *Helicobacter pylori* infection. In: *8th United European Gastroenterology Week 25–30 November 2000*, Brussels, Belgium.
69. Oderda G, Chiorboli E, Haitink O, et al. Plasma fibrinogen decreases after eradication in children with *Helicobacter pylori* gastritis. In: *Xth International Workshop on Gastrointestinal Pathology and Helicobacter pylori*. Septemur 12–14, 1997, Lisbon, Portugal.
70. Wang Z, Klipfell E, Bennett B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease *Nature* 2011; 472: 57–63.
71. Tilg H. Obesity, metabolic syndrome, and microbiota: multiple interactions. *J Clin Gastroenterol* 2010 Oct; 105 (10): 2218–2227.
72. Wang Z, Klipfell E., Bennett B., et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011; 472: 57–63. <http://www.nature.com/nature/journal/v472/n7341/full/nature09922.html>. (06 April 2011).
73. Tang W, Wang Z, Levison B, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2013; 368: 1575–1584.
74. Jernberg C, Lofmark S, Edlund C, et al. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology* 2010; 156: 3216–3223.
75. Tolstikova TV, Bregel' LV, Kiklevich VT, et al. Koronariiti at children. *Siberian medical journal* 2009; 2: 110–112. Russian (Толстикова Т. В., Брегель Л. В., Киклевич В. Т. и др. Коронариты у детей. *Сибирский медицинский журнал* 2009; 2: 110–112).