

56. Brenner H., Rothenbacher D., Bode G. Relation of smoking and alcohol and coffee consumption to active Helicobacter pylori infection: cross sectional study // BMJ. – 1997. - №315. – P.1489-92.
57. Hom J. The Proton-Pump Inhibitors: similarities and differences // Clinical Therapeutics. – 2002. – Vol. 22 (3). – P.266-280.
58. Kauffman G. Aspirin-induced gastric mucosal injury: Lessons learned from animal models // Gastroenterology. - 1989. - Vol.96. - № 2. - P.606-614.
59. Kawai K., Shimamoto K., Misaki F. Erosion of gastric mucosa (pathogenesis incidence and erosive gastritis). // Endoscopy. – 1970. – Vol. 2 (3). – P. 377-378.
60. Konturec P.C., Konturec S.J. Helicobacter pylori and impaired gastric secretory functions associated with duodenal ulcer and atrophic gastritis // J. Physiol. Pharmacol.- 1997. - №48 (3). - P. 365-373.

61. Laine L., Weinstein W. Subepithelial hemorrhages and erosions of human stomach // Dic. Dis. Sci. - 1988. - Vol.33. - №4. - P.490-503.
62. Maratka Z. Toward a better terminology and classification of gastroduodenal erosions // Gastrointest. Endosc. – 1987. - Vol. 33. - №5.– P. 392-394.
63. Petronis A. Human morbid genetics revisited: relevance of epigenetics // Trends Genet. – 2001. – Vol.17. – P.142-146
64. Yeomans N.D., Tulassay Z., Juhasz L. A Comparison of Omeprazole with Ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory // Drugs. N Engl. J. Med. – 1998. - №338. – P.719-726.
65. York M. Proton pump inhibitors: An overview // Resident Reporter, 1999. – Vol. 4. – P. 15-20.

Одержано 17.09.2012 року.

УДК:616.831-005-036-097:576.8.07

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО ГЕНЕЗУ

Шкурко М.Г.

*Центральна районна поліклініка Подільського району м.Києва
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шутики*

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Шкурко М.Г.

*Центральная районная поликлиника Подольского района г.Киева
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л.Шутики*

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF CEREBROVASCULAR ATHEROSCLEROTIC DISEASES

Shkurko M.G.

*The central polyclinic Podolsk district of Kiev
Academy of Postgraduate Medical Education, Kiev, Ukraine*

На сьогодні вже не виникає питання про актуальність проблеми цереброваскулярних захворювань атеросклеротичного генезу. Однак, дотепер точаться дискусії щодо глибинних патогенетичних механізмів розвитку атеросклерозу, не дивлячись на 100-річчя ліпідної теорії Анічкова. Увагу наукової спільноти зосереджено переважно на вивченні окремих патогенетичних ланок цього захворювання. При цьому часто робляться спроби втиснути суперечливі факти в рамки різних «варіантів» його патогенезу і морфогенезу. Та питання пошуку етіології – первинних пускових стимулів, відповідальних за ініціацію патологічних змін в стінках артерій, залишаються без належної уваги.

Серед основних стратегій боротьби з такою медичною та соціальною проблемою, як атеросклероз, справедливо розглядаються як розробка нових високоефективних антиатерогенних лікувальних технологій, так і розробка нових ефективних способів профілактики цього захворювання. Тут одразу ж виникає питання про максимально ранній початок профілактичних методів і, виходячи з цього, про індивідуальні критерії підвищеного ризику розвитку інсульту, атеросклеротичних змін церебральних судин.

В теперішній час більше уваги приділяється антиатерогенній терапії, а саме, лікуванню статинами, при чому рекомендовані дози для корекції гіперліпідемії, дисліпідемії постійно збільшуються [64,65]. Згідно з результатами великих проспективних досліджень (4S, CARE, LIPID, WOSCOPS, TexCAPS/AFCAPS та ін.), серцево-судинна смертність при тривалому лікуванні статинами знижується в середньому №2 (18) - 2012

на 30%, головним чином за рахунок зменшення ризику розвитку інфаркту міокарду та інших ускладнень. Статини почали активно призначати для вторинної профілактики атеросклерозу незалежно від рівня холестерину, особливо після виходу результатів дослідження HPS (Heart Protection Study). У 2006 році Amarengo P. із співавторами опублікували результати подвійного сліпого плацебо контрольованого дослідження SPARCL, в яке було включено 4731 пацієнти, що перенесли гостру недостатність мозкового кровообігу. На тлі призначення 80 мг аторвостатину на день протягом п'ятирічного терміну спостереження відзначено зниження частоти повторних фатальних і нефатальних інсультів на 16% [20]. Доведена ефективність застосування статинів з метою профілактики ускладнень, зумовлених атеротромбозом, в тому числі хворим після реконструктивних судинних операцій [99].

У великому проспективному епідеміологічному дослідженні MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) рівень загального холестерину позитивно корелював з ризиком атеротромботичного інсульту і негативно з ризиком геморагічного інсульту [59].

В останній час з'явилася багато нових і неоднозначних публікацій, присвячених гіполіпідемічним препаратам, зокрема статинам. У дослідженні MIRACLE показана безпека раннього призначення статинів, але ефективність такого призначення виявилася не такою переконливою.

На науковій сесії Американської асоціації серця 2005 року були повідомлені результати аналізу дослідження SCD-

HeFT. Вивчено зв'язок кінцевих точок та використання статинів у 2521 хворого з серцевою недостатністю II і III функціональних класів за NYHA, фракцією викиду лівого шлуночка < 35%, з ішемічною та не ішемічною кардіоміопатіями. В цілому асоціації між загальною смертністю та використанням статинів не було [12].

Японські дослідники в грудні 2010 р. опублікували дані про те, що гіпохолестеринемія пов'язана з вищою смертністю. Автори проаналізували 12 334 здорових дорослих осіб віком 40-69 років. Скоректоване за віком співвідношення для підвищеної смертності становило 1,49 (95%) довірчий інтервал: 1,23-1,79) для чоловіків і 1,50 (1,10-2,04) для жінок. Вищою є смертність при гіпохолестеринемії, поєднаній з хворобами печінки, геморагічним інсультом, серцевою недостатністю (включаючи інфаркт міокарда), онкологічною патологією. А висока концентрація холестерину ($\geq 6,21$ мМ/л) таким чинником ризику не була [12].

Незважаючи на зростання використання статинів та розширення показань для їх призначення, лікар у своїй практиці має більше уваги приділяти гіпохолестеринемії.

Відповідно до сучасних уявлень, основними патогенетичними ланками атеросклерозу є:

1. Кількісні та якісні порушення ліпідного обміну.
2. Дисфункція ендотелію (теорія реакції на ушкодження).
3. Гостре локальне і хронічне системне запалення.
4. Генетичні чинники.

На сьогоднішній день провідною теорією розвитку атеросклерозу вважається "теорія пошкодження ендотелію" [106], де в якості першопричини та індукуючого фактору розвитку атеросклеротичних уражень розглядається чотири послідовних етапи: перший – дисфункція, пошкодження в ендотеліальному моношарі, викликаних різними агентами, другий – адгезія та діapedез моноцитів, третій – формування пінистих клітин, четвертий – міграція та проліферація гладком'язевих клітин судин [9, 28].

Ендотелій, за класичним визначенням, - одношаровий класт спеціалізованих клітин, який є внутрішнім шаром кровоносних, лімфатичних судин та порожнини серця. Згідно із сучасними уявленнями, ендотелій – активний ендокринний орган, що дифузно розсіяний по всіх тканинах. Визначено основні його функції: регуляція проникності судин та судинного тонуусу, участь в процесах гемостазу, ремоделювання судин, контроль неспецифічних запальних реакцій, імунну та ферментативну активність [42, 21, 50]. На сьогоднішній день є переконливі докази, що ендотелій є першим бар'єром на шляху реалізації впливу на організм патогенних факторів зовнішнього середовища [42]. Саме ендотеліоцити першими зустрічаються з пошкоджуючими факторами ендотелію і поступово формується ендотеліальна дисфункція. Основне значення в механізмі розвитку дисфункції ендотелію має окисний стрес, продукція вазоконстрикторів, цитокінів, котрі пригнічують продукцію оксиду азоту – одного з найважливіших модуляторів в реалізації механізмів серцево-судинного гомеостазу. На жаль, сьогодні абсолютно очевидно, що здорового ендотелію у пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи немає [21].

Отже, поняття "дисфункція ендотелію" асоціюється зі зниженням біодоступності NO (оксиду азоту). Дисфункціональний ендотелій не продукує достатніх кількостей NO, активно продукує цитокіни і молекули клітинної адгезії. Дефіцит NO сприяє адгезії лейкоцитів до ендотелію, проліферації і таким чином виявляє прозапальну дію.

Локальне та системне запалення в розвитку та прогресуванні атеросклеротичних змін в стінці артерій є одним з ключових положень атеросклерозу та інсульту [106, 8].

Вивченню ролі маркерів запалення при атеросклерозі присвячені численні епідеміологічні, клінічні та експериментальні дослідження [95, 60]. Загальновизнаним є те, що відо-

браженням субклінічного запалення при атеросклерозі є підвищення маркерів запалення. В той же час існують дослідження, котрі вказують на пряму участь ряду маркерів запалення, в першу чергу С-реактивного білка (СРБ), прозапальних цитокінів в запальному каскаді на рівні стінки артерій, що призводять до її атеросклеротичного ураження [11, 78]. Однак, до сих пір не зрозуміло, що є джерелом запалення при атеросклерозі.

Синтез цитокінів являється індукційним процесом. Більшість цитокінів не визначаються у вигляді сформованих молекул і не синтезуються клітинами за відсутності запальної реакції або імунної відповіді. Експресія генів цитокінів починається у відповідь на проникнення в організм патогенів, антигенне подразнення або пошкодження тканин. Цитокіни індукують, або пригнічують синтез самих себе, інших цитокінів та їх рецепторів, беручи участь у формуванні цитокінової мережі. Цитокіни – антигеннеспецифічні фактори. Тому специфічна діагностика інфекційних, аутоімунних чи алергічних захворювань за допомогою визначення рівнів цитокінів неможлива. Але визначення їх концентрації в крові дає інформацію про функціональну активність різних типів імункомпетентних клітин; про важкість запального процесу, його перехід на системний рівень та про прогноз захворювання. Надлишкова продукція цитокінів та інших медіаторів запалення викликає порушення регулюючої функції імунної системи, призводить до безконтрольного їх виділення, порушення балансу між прозапальними та антизапальними цитокінами на користь прозапальних. У зв'язку з цим медіатори запалення із факторів, що захищають організм, стають пошкоджуючими.

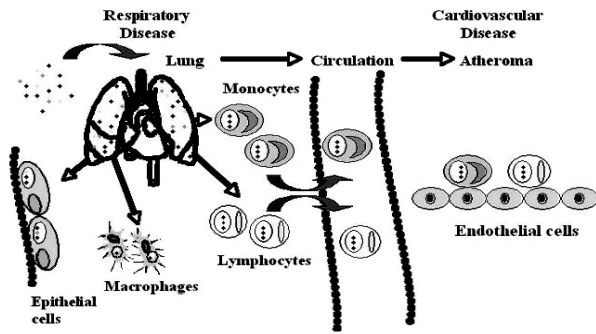
Найбільш сильними індукторами синтезу цитокінів слугують компоненти клітинних стінок бактерій: ліпополісахариди, пептидоглікани та мурамилдипептиди.

Одними з найбільш цікавих в останні роки являються роботи, що свідчать про потенційну роль *S. pneumoniae* в розвитку атеросклерозу. Перші свідчення про серологічні зміни при атеросклерозі, характерних для хронічної інфекції, викликаній *S. pneumoniae*, були отримані в 1988 році фінськими дослідниками [71, 66].

Сероепідеміологічні дані, що підтверджують взаємозв'язок між *S. pneumoniae* та серцево-судинними захворюваннями, отримані в Фінляндії, США, Англії, Німеччині, Нідерландах. Мікроорганізм та його структурні компоненти (антигени) – ліпополісахариди та нуклеїнова кислота – знайдені в 50-70% атеросклеротичних бляшок, але не в непошкоджених ділянках судин. Структурні компоненти *S. pneumoniae*, особливо ліпополісахариди, знайдені у вигляді циркулюючих імунних комплексів у крові пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

S. pneumoniae це облігантні внутрішньоклітинні бактерії, котрі викликають гострі та хронічні захворювання, в тому числі, синусит, фарингіт, бронхіт та пневмонію [61]. Крім того, *S. pneumoniae* може бути фактором ризику для імунореактивного розладу, такого як початок астми у дорослих, реактивні захворювання дихальних шляхів у дітей і реактивний артрит [83, 86].

In vitro, *S. pneumoniae* може інфікувати і розмножуватися на клітинах ендотелію судин [52, 62, 70]. Зараження *S. pneumoniae* стимулює значне підвищення рівня цитокінів IL-2, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, і інтерферону [25, 27, 81] викликаючи імунно-запальну реакцію в ендотелії судин. Хронічна інфекція прискорює утворення ліпідних пласок в [76, 110, 52]. У відповідь на медіатори запалення у печінці виробляються білки гострої фази, які, зв'язуючись з ліпопротеїдами високої щільності (ЛПВЩ), знижують їх прозапальні властивості [110, 52, 91]. ЛПВЩ втрачають свої захисні ферменти, такі як параоксоназа (PON) та тромбоцит активуючий фактор ацетилгидролази (PAFH), що призводить до втрати проти-запальних властивостей ЛПВЩ у відношенні окислення

C. pneumoniae Genomic Polymorphism and Potential Selective BottlenecksРис 1. Механізм впливу *C. pneumoniae* на ендотелій [113]

ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та викликає значне збільшення пінистих клітин [52, 56]. Білки гострої фази, які виробляються у відповідь на *C. pneumoniae*, можуть сприяти прогресуванню та дестабілізації атеросклеротичних уражень [27]. Крім того, стійкі *C. pneumoniae* інфекції інгібують апоптоз *in vitro* для послідовних пост-інфекцій для клітин, що несуть хламідійні включення. Вважається, що інгібування апоптозу може бути одним із патогенетичних механізмів, за допомогою яких *C. pneumoniae* виживає всередині клітини-господаря і, таким чином, являється посередником для підтримання хронічного запалення [18]. (рис. 1).

Мікроорганізм після проникнення в організм через дихальні шляхи може транспортуватися макрофагами в стінку артерії та розмножуватися в ендотеліальних та гладком'язових клітинах. Передбачається два механізми формування атеросклеротичної бляшки, котрі ініціюються *C. pneumoniae*:

1) підтримання довготривалого локального запалення з продукцією цитокінів, в умовах котрого відбувається окислення ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) (саме окислені ЛПНЩ виявляються в зоні атеросклеротичного пошкодження); 2) посилення продукції тканинних тромбогенних факторів.

Має значення і системне інфікування, результатом якого являється пошкодження ендотелію судин ендотоксинами та аутоімунізація. Встановлено, що у пацієнтів з високим титром антитіл до *C. pneumoniae* ризик розвитку стенокардії та інфаркту міокарду в 4 рази вище, в порівнянні з тими, у котрих такі антитіла не виявляються [101,74,94, 108].

Вже піввікову історію має вірусна теорія патогенезу атеросклерозу, заснована на пропозиції індукційної ролі вірусів. Історія вивчення атеросклеротичних змін судин у зв'язку з можливими вірусними причинами бере початок з 1950 р., коли J.M. Paterson та H.O. Cottral вперше висловили думку про можливість асоціації коронарного склерозу курчат з етіологічним агентом лімфоматозу, який пізніше був ідентифікований як вірус хвороби Марєка (ВХМ) та віднесений до родини Herpesviridae.

Лише через три десятиріччя були проведені досліді з інфекційного моделювання атеросклерозу - C.G. Fabricant та ін. (1978) довели можливість атеросклеротичного ураження курчат шляхом інфікування їх ВХМ. Наступні експерименти дозволили американським дослідникам сформулювати вірусну теорію розвитку атеросклерозу судин [76, 16, 38, 39,124]. Найбільш переконливі дані досліджень отримані для вірусів сімейства Herpesviridae: вірусів простого герпесу, цитомегаловірусу та вірусу Епштейн-Барр, хелікобактер, грипу, вірусу імунодефіциту людини [58, 29, 30,34, 35, 43, 104,122,3]. Тим не менш, існують значні розбіжності в силі даних, що підтверджують їх зв'язок із захворюваннями атеросклеротичного генезу.

В деяких випадках інфекційні агенти знаходяться в межах бляшок та можуть бути виділені, і це передбачає прямий механізм їх впливу на ендотелій. В інших випадках, асоціація цілком основана на біомаркерах, і це передбачає непрямий механізм.

Helicobacter Pylori являється частою причиною гастриту, а також широко цитується в літературі як можливий патогенетичний чинник серцево-судинних захворювань. ДНК *H. Pylori* була знайдена в атеросклеротичних бляшках [17,19,43,66,69,73,102], однак не було ніяких повідомлень про успішне виділення життєздатних організмів із бляшок. В одному дослідженні повідомлялось, що хелікобактерна інфекція не стимулює факторів запалення [88]. І навпаки, ліквідація інфекції *H. Pylori* зменшує системну дію цитокінів та зменшує кількість вторинних коронарних подій [69,34, 40].

Цитомегаловірусна (CMV) інфекція має високу частоту серед населення всілому. Активність CMV-інфекції була пов'язана з прискореною васкулопатією [39,29]. За останні 20 років були співставлені кількість повідомлень про позитивні та негативні асоціації між CMV та серцево-судинними захворюваннями [21,93,72,58,82,116,101,69, 49], однак нещодавні дані показали асоціацію між смертністю від серцево-судинних хвороб та титрами антитіл CMV [103].

Повідомлено про негативний зв'язок між маркерами вірусу Епштейн-Барра та серцево-судинними захворюваннями чи дисфункцією ендотелію [83, 31], не дивлячись на той факт, що декілька досліджень виявили наявність ДНК вірусу Епштейн-Барр в атеросклеротичній бляшці [53,58].

Інфекція грипу пов'язана з гострим коронарним синдромом та летальним інфарктом міокарду [117]. Були і позитивні і негативні дані про асоціацію між антитілами грипу та ішемічною хворобою серця [23,46]. Поки що немає повідомлень про наявність ДНК або білка вірусу грипу в атеросклеротичних бляшках.

У ВІЛ-позитивних осіб спостерігається більш швидке прогресування атеросклерозу, ніж у ВІЛ-негативних [55, 54]. Це було продемонстровано в дослідженні SCOPE Сан-Франциско, яке проводилось протягом двох років і виконувалось шляхом вимірювання комплексу інтима-медіа на біфуркації сонної артерії. Підвищення товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій та зниження розтяжності корелює з нижчим рівнем CD4 та CD8 клітин і активації Т-клітинного старіння серед ВІЛ-позитивних учасників [104]. У ретроспективному аналізі пацієнтів, що знаходились на лікуванні у Massachusetts General and Brigham and Women's Hospitals in Boston, ВІЛ-інфекція та одночасно підвищений рівень С-реактивного білку (СРБ) більше, ніж у два рази підвищує ризик розвитку гострого інфаркту міокарда [112]. ВІЛ-позитивні особи с високим рівнем СРБ мали в чотири рази більш високий ризик судинних катастроф по відношенню до ВІЛ-негативних пацієнтів з нормальним рівнем СРБ. Останні дослідження FRAM, MESA, в якому обстежено більше 400 ВІЛ-інфікованих учасників, встановлено, навіть після поправки на традиційні фактори ризику серцево-судинних захворювань, ВІЛ-інфекція супроводжується швидшим прогресуванням атеросклерозу (за даними вимірювання товщини комплексу інтима-медіа (КІМ)). Асоціація ВІЛ-інфекції з товщиною КІМ була схожа на традиційні фактори ризику ССЗ, такі як паління. Збільшення частоти серцево-судинних подій у хворих на ВІЛ викликала інтерес у зв'язуванні молекулярних механізмів ендотеліальної дисфункції. Хоча немає ніяких свідощтв у літературі про молекулярних механізм, відповідальний за підвищений ризик серцево-судинних захворювань у ВІЛ-інфікованих, однак деякі дослідження пропонують перспективні теорії. Одне з таких досліджень показало підвищення лектин-подібних рецепторів окислених ЛПНЩ-1 (LOX-1) експресії генів у ВІЛ транс генних щурів в порівнянні з контрольною групою. [48]. LOX-1 є одним з основних ендотеліальних рецепторів

для окислених ЛПНЩ, передбачається їх проатерогенна роль в розвитку атеросклерозу. LOX-1 індукує синтез прозапальних цитокінів [85]. Численні функції LOX-1, такі, як зв'язування бактерій, адгезія лейкоцитів і покління супероксидів, підтримує ідею, що LOX-1 може працювати в ролі члена вродженого імунітету [44, 114], хоча надлишок діяльності LOX-1 може привести до пошкодження органів. Можливо, що маніпуляції з діяльністю LOX-1 на відповідному рівні було б корисно використовувати для контролю запалення [85].

В останні роки спостерігається значне зростання захворюваності на туберкульоз, у зв'язку з появою лікарсько-стійких штамів *Mycobacterium tuberculosis*. *M. tuberculosis* реплікується в макрофагах [114, 115, 90].

Інфіковані макрофаги стимулюють цитокіни і хемокини, які залучають дендритні клітини, макрофаги [26, 114]. Дендритні клітини поглинають бактерії, а потім мігрують в найближчий лімфатичний вузол, де вони викликають активацію Т-клітин.

Попередні дослідження встановили, що білок теплового шоку 65 мікобактерій туберкульозу (mHSP65) відіграє важливу роль у розвитку імунних захворювань, як аутоімунний фактор. Деякі епітопи mHSP65 можуть служити як ініціатори атеросклерозу та інших аутоімунно-асоційованих захворювань, за рахунок підвищеного виділення ІФН- γ . Імунна відповідь на mHSP65 прискорює атеросклероз на тваринних моделях [118, 120, 96].

Існує нова концепція, що ні один інфекційний агент бере участь в патогенезі атеросклерозу, а їх сукупність. Це було названо «інфекційним навантаженням» [36, 35]. Існують переконливі докази на підтримку цієї концепції. Наприклад, в одному дослідженні більше 75% хворих мали позитивні результати серологічних досліджень на інфекцію не менш, ніж у трьох з п'яти обстежених, і більша кількість позитивних реакцій була пов'язана з підвищенням серцево-судинного ризику, навіть після поправки на традиційні фактори ризику [123]. Таким чином, в патогенезі атеросклерозу, скоріш за все, вклад інфекційних організмів пов'язаний одночасно з прямим і непрямим механізмом участі.

Повертаючись до статинів, важливими є наукові відкриття в області використання статинів, які розроблені та використовуються як гіполіпідемічні препарати, суттєво знижуючи ризик атеросклерозу та серцево-судинних подій.

Дослідники нещодавно показали, що статини можуть також мати позитивні ефекти і для людей без підвищеного рівня ліпопротеїнів. За результатами дослідження JUPITER, в якому взяло участь майже 18 тисяч осіб віком 50 років і старші у 26 країнах світу з нормальним рівнем холестерину, але підвищеним рівнем СРБ, після двох років спостереження, у людей, що приймали розувастатин (Крестор) було визначено 50% зниження темпу розвитку інфаркту міокарда, інсульту чи смерті в результаті серцево-судинних подій, завдяки його протизапальним властивостям.

Після JUPITER деякі експерти запропонували лікування статинами всім людям, що мають підвищений рівень СРБ. В теперішній час American Heart Association и Centers for Disease Control and Prevention рекомендують СРБ використовувати як маркер визначення ризику серцево-судинних подій, а також, знаючи його рівень, можна вирішувати питання про лікування статинами. Статини успішно пройшли дослідження у ВІЛ-інфікованих людей. Протизапальна дія статинів, як вважають, може бути пов'язана з впливом на Т-клітинну активність (поруч з іншими механізмами), що може бути корисним для зниження імунної активації та запалення у людей з ВІЛ. В теперішній час дослідження в цьому напрямку дуже перспективні.

Існують і суперечливі дані щодо статинів у ВІЛ-інфікованих. У березні 2010 р в *Journal of Leukocyte Biology*, опублікували результати експериментального дослідження, в

якому показали, що симвастатин подавляє активність макрофагів по відношенню до бактерій у мишей, потенціально підвищуючи ризик зараження інфекційними хворобами. Отже, повне уявлення про механізм запалення може стати ключем, який відриває таємниці ВІЛ-інфекції, а також досягнення в області ВІЛ/СНІДу може сприяти розвитку протизапального лікування, що буде корисним для людей з багатьма іншими хворобами.

В той же час, не дивлячись на велику кількість досліджень, дані отримані в результаті епідеміологічних досліджень про зв'язок атеросклерозу та інфекції, вони не є закінченими, оскільки не враховується роль мікст-інфекції, загального інфекційного навантаження.

Цінність позитивних даних про зв'язок інфекції з атеросклерозом підтверджує необхідність розширеного пошуку зв'язку інфекції з хронічними серцево-судинними захворюваннями, та вивченню їх причино-наслідкових зв'язків.

Останні дослідження довели пряму кореляцію між депресією, тривожністю та атеросклеротичним ураженням сонних артерій [47, 84, 107], та не встановлено стрункого уявлення про їх взаємовідносини.

Виявлено, що при депресивних розладах спостерігаються супресія Т-клітинного імунітету, зниження кількості натуральних кілерів, дисрегуляція факторів неспецифічної резистентності, активація гуморальних факторів імунітету. Імунні порушення пов'язані із зміною нейроендокринної регуляції, що виявляється підвищенням рівня кортизолу і активацією нейромедіаторного обміну. Використання кластерного аналізу дозволило виявити вченим взаємозв'язку клінічних характеристик депресивних розладів з імунологічними, нейромедіаторними та гормональними показниками, що доводить залученість цих гомеостатичних систем у механізми психонейроімунномодуляції, а також в патогенез депресивних розладів. Ступінь вираженості депресивної симптоматики пов'язана з параметрами нейромедіаторного обміну, концентрацією адренкортикотропного гормону, кількістю хелперів / індукторів, а тривалість захворювання корелює з кількістю цитолітичних кілерів / супресорів, натуральних кілерів, В-лімфоцитів. (рис. 3.)

Таким чином, основні закономірності психонейроімунномодуляції при депресії проявляються дисбалансом імунної, нейромедіаторної і гормональної систем.

Розглядаючи загальні нейрохімічні, фармакологічні та нейрофізіологічні аспекти тривоги і депресії, учені формулюють концепцію про взаємозв'язок тривоги і депресії в єдиний патогенний процес. Гетерогенність механізмів патогенезу і форм тривоги і депресії, високий відсоток коморбідності, а також подібність багатьох клінічних проявів істотно ускладнює діагностику і терапію даних патологій [41, 32]. За останні десятиліття висунуто безліч гіпотез про механізми виникнення тривоги і депресії [63, 111], проте повна картина їх патогенезу ще не відома. Наявність однієї із зазначених патологій ускладнює терапію іншої патології, є предиктором негативного терапевтичного результату і фактором ризику виникнення інших захворювань [111, 33]. Це, а також подібність клінічних симптомів тривоги і депресії, їх генетичних особливостей і загальна залежність патогенезу від стресу вказують на те, що дані патології взаємодіють один з одним, а при виникненні тривоги і депресії можуть бути задіяні спільні механізми, біологічні маркери і фактори ризику [119].

Отже, при формуванні тривоги та депресії значна роль відводиться процесам нейрозапалення, що призводять до змін синтезу про- та протизапальних цитокінів, а саме має місце підвищення синтезу прозапальних цитокінів [77, 119].

Не слід забувати і про генетичні аспекти атеросклерозу. Нобелівську премію в галузі медицини в 1985 році присуджено двом американським вченим М. Брауну та Д. Голдштейну «За відкриття природи регулювання метаболізму

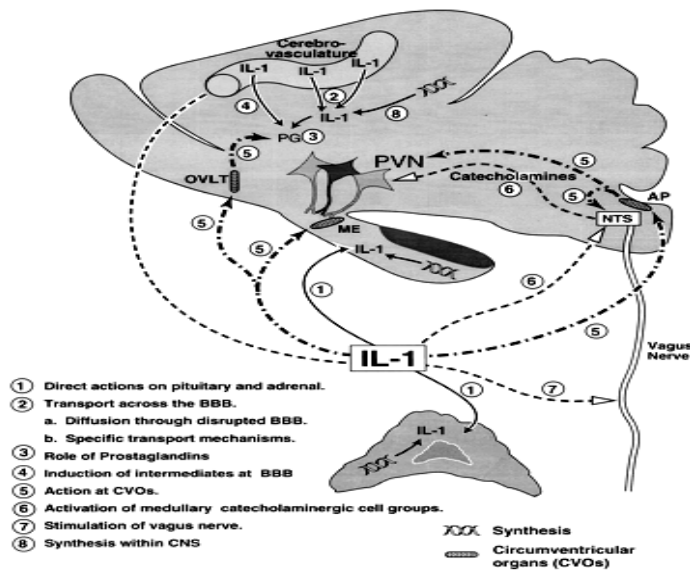


Рис. 3. Цитокини викликають продепресивну дію за рахунок прямої активації гіпоаламо-гіпофізарної осі

холестерину (ХС) у людини». Вчені вивчали генетичний контроль надходження ХС в клітини шляхом ендоцитозу та відкрили існування білків-рецепторів на поверхні клітин, до яких прикріплюються частинки ліпопротеїнів, що містять ХС. Існує рідкісна спадкова патологія, при якій у людини виявляються дефектні гени, що регулюють синтез рецепторів ХС. Якщо в геномі новонародженого виявляється 2 таких гени (від матері та батька), тобто гомозиготність за аномалією, то тканини такої дитини не можуть засвоювати ХС, який утворюється в печінці. Людина помирає, не досягнувши 20 років, частково від відкладень ХС в різних органах та артеріях, частково від функціональних розладів. Частіше трапляються гетерозиготи за такою аномалією. Це генетичне порушення називають родинною гіперхолестеролемією. Зараз вона діагностується в 0,2% жителів західних країн. [12]. Нині доведено, що в основі сімейної гіперхолестеринемії, що клінічно виявляється раннім розвитком атеросклерозу і смертю від інфаркту міокарда у віці до 30-35 років, лежать мутації гена білка рецепторів до ЛПНЩ. Така мутація може призводити до обмеження зв'язування ЛПНЩ з рецепторами клітин унаслідок або відсутності продукування білка рецепторів, або зниження щільності рецепторів і їхньої здатності зв'язуватися з ЛПНЩ, а також порушення транспортування комплексів рецептор—ЛПНЩ, що врешті-решт призводить до порушення надходження ЛПНЩ до клітини, зниження рівня вільного холестерину і неконтрольованого синтезу ендogenous холестерину.

Таким чином, на сьогодні всі фактори (паління, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, дисліпідемія, алкоголь, ожиріння, гіподинамія, депресія), які найбільшою мірою сприяють розвитку атеросклерозу, і були названі факторами ризику, слід розглядати скоріше як умови для розвитку захворювання, ніж як безпосередню його причину.

Крім того, сучасному лікарю часто доводиться працювати з пацієнтами, які одночасно страждають від кількох захворювань. Поліморбідність, або мультиморбідність, коморбідність (лат. со — разом, morbus — хвороба) — наявність в одного пацієнта двох і більше захворювань, патогенетично взаємозалежних або таких, що збігаються за часом. Поліморбідність включає як випадкову комбінацію в одного пацієнта різних за етіологією й патогенезом захворювань, так і нозологічну синтропію, тобто розвиток закономірно

зумовлених (детермінованих) комбінацій хвороб. Синтропію визначають як «...вид поліпатій, коли хвороби своєрідно «тягнуться» одна за одною, прагнуть поєднатися або готують ґрунт одна для одної» [7].

На сьогодні актуальність проблеми поліморбідності терапевтичних хворих у всьому світі зумовлена тенденцією до всезагального постаріння населення, омолодження і збільшення випадків хронізації захворювань, підвищення впливу пошкоджуючих чинників довкілля, що привертає увагу до цієї не лише медичної, а й соціальної проблеми [5, 15, 22, 105].

Поєднана соматична патологія створює труднощі як у встановленні діагнозу, так і при проведенні лікування. Гемодинамічні та метаболічні фактори при поліпатіях постійно впливають один на одного за типом синдрому взаємозв'язку та взаємобтяження. Синергізм пошкоджуючої дії цих патологічних станів значно поглиблює клінічну картину кожного з них, створюючи додатковий несприятливий вплив на органи-мішені. Окрім цього слід враховувати підвищений ризик виникнення побічних ефектів і ускладнень при взаємодії медикаментозних засобів внаслідок поліпрагмації, якої важко уникнути при мікст-патології [1, 4].

Доведено, що ризик розвитку атеросклерозу значно підвищується, якщо пацієнт протягом тривалого часу хворіє на ревматоїдний артрит. Це значно ускладнює стан хворого, оскільки наявність обох захворювань супроводжується підвищенням рівня маркерів запалення. Результати багатьох досліджень останніх років показали, що ревматоїдний артрит являється одним з нових факторів кардіоваскулярного ризику, співставленим по значущості з цукровим діабетом. Наявність бляшок в сонних артеріях відзначено більше, ніж у 70 % пацієнтів з ревматоїдним артритом та цукровим діабетом 2-го типу і тільки у 9,5 % – в контрольній групі [6]. Особи, які переносять інфекції знову і знову, такі як синусити, бронхіти, більше схильні до оклюзії судин [89].

У осіб з будь-якою хронічною інфекцією ризик розвитку атеросклеротичного ураження сонних артерій збільшується втричі. Пацієнти з бактеріальними хронічними інфекціями (бронхіт, синусит) та пацієнти з хронічними вірусними хворобами (Herpes Zoster, вірусні гепатити) не мають між собою переваг по рівню ступеня ризику розвитку церебрального атеросклерозу [67].

Не виключено, що саме через неврахування синтропії при атеросклерозі, не дивлячись на значну кількість проведених експериментальних та клінічних досліджень, до теперішнього часу не сформована загальноприйнята теорія атерогенезу.

В останні роки особливою значення набула запальна теорія атерогенезу [2, 60]. Справді, ознаки локального і, що слід підкреслити, системного неспецифічного запалення при атеросклерозі відзначаються з ранніх стадій ураження судинної стінки до моменту пошкодження і при дестабілізації атеросклеротичної бляшки [109]. При атеросклерозі в запальний процес залучаються декілька типів імунокомпетентних клітин, перш за все моноцити, Т- і В-лімфоцити, а клітинна взаємодія забезпечується хемоатрактантами та адгезивними молекулами, цитокинами [51]. Запальний процес при атеросклерозі є наслідком універсальної реакції — відповіді ендотелію на пошкоджуючу дію різних факторів ризику. Такий погляд об'єднує дві популярні гіпотези: «відповідь на пошкодження» та запальну. Схожість атеросклерозу і запального процесу полягає в загальних гуморальних та клітинних реакціях, оскільки в них беруть участь ті ж клі-

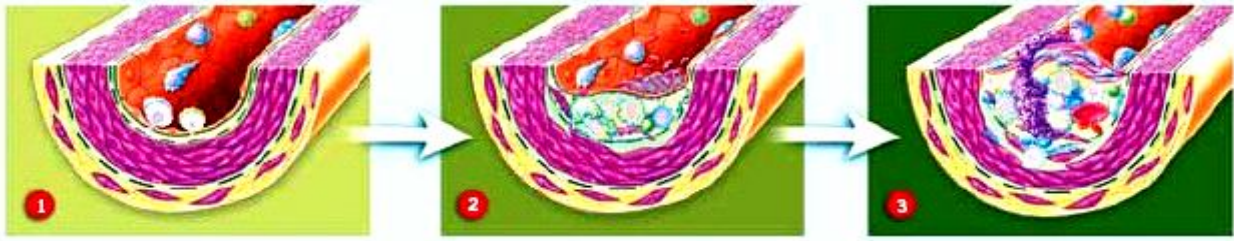


Рис. 2. Запалення – ключовий фактор у розвитку атеросклерозу

тини сполучної тканини: ендотеліальні та гладеньком'язові, фібробласти, моноцити, макрофаги, нейтрофіли, Т- і В-лімфоцити, тромбоцити. Адезія нейтрофілів і моноцитів забезпечується одними молекулами взаємодії: інтегрини - на мембрані нейтрофілів та моноцитів, Е-селектин - на мембрані ендотелію та Р-селектин - на поверхні тромбоцитів. Під час обох процесів відбувається активна інфільтрація тканин циркулюючими в крові моноцитами й нейтрофілами. Вони беруть участь в утворенні активних форм кисню, супероксид-радикалів, посиленні перекисного окиснення ліпідів та білків [121]. Як при атеросклерозі, так і при запаленні руйнування фагоцитів призводить до активації синтезу цитокінами різних факторів взаємодії (хемоатрактанти і інтерлейкіни), а також проліферація ГМК та відкладання ліпідів [97]. Серед проблемних питань запалення і атеросклерозу залишається вплив порушень енергетичного обміну судинної стінки на розвиток її уражень. Априорі можна виділити процеси, здійснення яких в осередках атерогенезу потребує витрат енергії. Існують докази, що проникнення ЛПНЩ в судинну стінку через неушкоджений ендотелій є енергозалежним процесом. З огляду на це постає питання: як впливають первинні порушення енергозабезпечення судинної стінки на процеси атерогенезу. А з урахуванням сучасних поглядів на атеросклероз як на процес хронічного запалення важливо знати, як впливають розлади енергетичного обміну на розвиток запалення взагалі. На жаль, остаточної відповіді на ці питання ще немає [98]. Субендотеліальне відкладання атерогенних ЛП, що викликає ряд реакцій, внаслідок яких проходить пошкодження судин, є ключовим моментом, який проковує атеросклероз. Під пошкодженням розуміють не механічну травму ендотелію, а його дисфункцію, яка проявляється у підвищенні проникності й адгезії, збільшенні рівня прокоагулянтних і судинозвужуючих факторів. При цьому цитокіни — медіатори імунізапального процесу за участю факторів росту координують клітинні взаємодії та модулюють функцію клітин в осередку атеросклеротичного ураження, сприяють накопиченню вільних радикалів та протеїназ і цим самим підтримують активне запалення в стінці артерії [14]. Відповідно до сучасних уявлень, атеросклероз фундаментально не відрізняється від інших хронічних запальних фібропроліферативних хвороб. Для нього характерна відсутність гранулоцитів в осередках уражень, натомість відбувається інфільтрація тканини кровоносних судин макрофагами: лімфоцитами. Роль сполучнотканинних клітин за цих обставин в артеріальній стінці відіграють гладеньком'язові клітини [121]. Якщо ушкоджуючі агенти не усуваються, не знищуються під час запального процесу, прогресують, то запалення втрачає своє значення і перетворюється в небажаний механізм розвитку патологічного процесу. При цьому стимулюються фібропроліферативні процеси, які через утворення своєрідного бар'єра відділяють осередок постійного впливу від оточуючої тканини [94].

При атеросклерозі, як і при інших запальних процесах, у плазмі крові істотно зростає концентрація прозапальних цитокінів, фібриногену і СРБ — відомих маркерів запалення [79, 10]. Вважають, що така запальна реакція організму є ранньою ознакою атеросклерозу, тобто такого, що виникає

за відсутністю інших клітинних ознак атеросклеротичних уражень [115, 13]. Активно вивчається роль СРБ в атерогенезі, але це питання ще далеко від остаточного з'ясування. На сьогодні незрозуміло, чи бере участь СРБ у пошкодженні стінки судини, чи є тільки маркером тяжкості системного запалення та підвищеного ризику атеросклерозу (рис. 2).

1. У запуску атеросклерозу основна роль належить інфільтрації моноцитів-макрофагів в інтими (Gordon S, Taylor PR, 2007).

2. Локальна інфільтрація в ділянках атеросклеротичного ураження поєднується з накопиченням різних субпопуляцій Т-лімфоцитів з переважанням прозапальних (Hansson GK, 2005).

3. Для активації Т-лімфоцитів необхідним є контакт з антигеном (Hansson GK, 2006).

Вищевказане доводить, що в ході інфекції і запалення відбувається багато змін у структурі, складі та функції ліпопротеїдів. Багато з цих змін аналогічні тим, що супроводжують розвиток атеросклерозу. Декілька епідеміологічних досліджень показали, що ризик та/або частота розвитку ішемічної хвороби серця вищі у пацієнтів з інфекціями та/або хронічними запальними захворюваннями [80,37,24,75,108]. Деякі дослідження показали, що конкретні інфекційні агенти, такі як хламідія, цитомегаловірус, відіграють безпосередню роль в формуванні атеросклеротичних уражень [87,88]. Тим не менш, розповсюдженість ішемічної хвороби серця також вища у пацієнтів з хелікобактерною інфекцією, хронічними інфекціями сечових шляхів, хронічним бронхітом, - інфекціями, при яких мікроорганізми не локалізовані в стінці судини [61,67,92]. Наявність циркулюючих ендотоксинів також проковує розвиток атеросклерозу [92]. Нарешті, існує підвищена захворюваність на ішемічну хворобу серця у пацієнтів із запальними захворюваннями, такими як ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак [33,22,105]. Не без уваги залишаються і тривожні та депресивні розлади, які шляхом індукції цитокінового каскаду викликають ендотеліальну дисфункцію [119].

Хоч всі ці інфекції та запальні процеси мають різне етіологічне походження, вони пов'язані із загальними, стійкими системними змінами. Крім того, такі розповсюджені хвороби, що створюють передумови для розвитку атеросклерозу, такі як діабет, ожиріння, метаболічний синдром, також пов'язані з запаленням [100,57,45,119]. Можна передбачити, що структурні та функціональні зміни в ліпопротеїдах можуть бути одним можливим зв'язком між інфекцією/запаленням і атеросклерозом [68]. Оскільки атеросклероз — запальне захворювання, а запалення викликає проатерогенні зміни ліпопротеїдів, порочне коло може розвиватися, що призводить до погіршення атеросклерозу.

Інфекції та запалення, пов'язані зі змінами метаболізму ліпідів, крім того - в транспорті ліпопротеїдів, що беруть участь у вродженому імунітеті та являються першою лінією захисту організму від вторгнення мікроорганізмів.

Багато змін ліпопротеїдів під час інфекції чи запалення відбуваються для захисту хазяїна від шкідливої дії подразника. У випадках хронічної інфекції, запального захворювання, цукрового діабету, ожиріння, метаболічного синдрому ці

цитокин-індуковані зміни в структурі та функції ліпопротеїдів може бути шкідливим і сприяти розвитку атеросклерозу. Подальше вивчення взаємодії між інфекцією, запаленням та змінами ліпопротеїдів може дати можливість нового розуміння не лише атеросклерозу, але й вродженої імунної системи та складні взаємовідносини між ними.

Таким чином, морфогенез атеросклерозу людини вивчений недостатньо. Мало відомо про ранні форми прояву цього захворювання, що пов'язано не лише зі складністю виявлення ранніх уражень, але і з відсутністю достовірних доказів їх трансформації в атеросклеротичну бляшку. Все це свідчить про необхідність подальшого вивчення цієї проблеми.

Література

- Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждения миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности/Е.Н. Амосова // Український кардіологічний журнал, 2000, N № 4.-С.85-92.
- Братусь В. В. К вопросу о патогенезе атеросклероза/ В. В. Братусь // Укр. кардіолог. журнал. — 2009. — № 3. — С. 103–104.
- Віничук С. М. Роль герпетичної інфекції у розвитку порушень мозкового кровообігу. Муравська О. М., Бедрій І. І. / Журнал практического врача. 1998, #3, с. 40-42
- Голиков А.П. и соавт. // Лечащий врач. - 2003. - №4. - с. 70-74.
- Карпов Ю.А. Лечение артериальной гипертонии: новые исследования новые подходы // Кардиология. - 2003. - № 9. - С. 87-90.
- Коваленко В.Н. Особенности патогенеза и клинического течения атеросклероза у больных с системными воспалительными заболеваниями. / Талаева Т.В., Гармиш Е.А., Братусь В.В. Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, 2010, г. Киев.
- Крылова А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний. Клинмед2000; 1: 56-58
- Лишнева В.Ю. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции.- Украинський медичний вісник. Терапія. №3 (56), 2011.
- Луцай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез/М.И. Луцай // Укр. кардіол. журн. — 2004. — № 1. — С. 22–34.
- Серкова В. К. Инструментальні і біохімічні показники функції судинного ендотелію у пацієнтів з різними клінічними варіантами перебігу ішемічної хвороби серця/ В. К. Серкова, Г. В. Побережна // Кровообіг та гемостаз. — 2010. — № 3. — С. 42–47.
- Титов В.Н. Раздельный транспорт липопротеинами насыщенных и полиеновых жирных кислот. // Успехи соврем. биологии. -2003.- том 113. - вып. 2.- С. 240 - 255.
- Панчишин Ю.М., Статини: плюси та мінуси /Ю.П. Якубенко/ Рациональная фармакотерапия №1 ,2011, стр. 47-56.
- Пашоги́на Е. В./Атеросклеротическое поражение сосудов у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца: связь с С реактивным белком / Е. Н. Александрова, Е. Л. Насонов, Ю. А. Карпов // Кардиология. — 2009. — №4. — С. 40–45.
- Талаева Т. В. Атеросклероз: многофакторность и системность патогенеза / Т. В. Талаева, В. В. Братусь // Укр. кардіол. журнал. — 2007. — №5. — С. 101–110.
- Шумаков В.А. Стенокардия: поиск оптимального решения продолжается /Шумаков В.А. // Здоров'я України. — 2009. — №24.—С.15
- Химион Л.В. Атеросклероз: современные подходы к ведению пациентов. /Г.И. Лысенко, О.Б. Яценко, С.В. Данилюк, Л.Ф. Мапуха // Рациональная фармакотерапия №1 январь 2008.
- Adiloglu AK, et al. Detection of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumonia DNA in human coronary arteries and evaluation of the results with serologic evidence of inflammation. Saudi Med J 2005; 26: 1068–1074.
- Airenne S, Surcel HM, Tuukkanen J, Leinonen M, Saikku P./ Chlamydia pneumoniae inhibits apoptosis in human epithelial and monocyte cell lines. // Scand J Immunol. 2002 Apr; 55(4):390-8.
- Ameriso SF, et al. Detection of Helicobacter pylori in human carotid atherosclerotic plaques. Stroke 2001; 32: 385–391.
- Amarenco P. Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack /P. Amarenco, Y. Bogousslavsky, A. Callahan/ N. Eng. J. Med. 2006. - Vol. 359. - P. 549-559.
- Andrie R, et al. Prevalence of intimal pathogen burden in acute coronary syndromes. Z Kardiol 2003; 92: 641–649.
- Asanuma, Y., et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. N. Engl. J. Med. 349: 2407–2415. 2003.
- Auer J, et al. Influenza A and B IgG seropositivity and coronary atherosclerosis assessed by angiography. Heart Dis 2002; 4: 349–354.
- Becker, A. E., et al. 2001. The role of inflammation and infection in coronary artery disease. Annu. Rev. Med. 52: 289–297.
- Blessing E, et al. Chlamydia pneumoniae infection accelerates hyperlipidemia induced atherosclerotic lesion development in C57BL/6J mice. Atherosclerosis. 2001; 158:13–17.
- Brill KJ, et al. Human natural killer cells mediate killing of intracellular Mycobacterium tuberculosis H37Rv via granule-independent mechanisms. Infect Immun. 2001; 69(3):1755–1765.
- Campbell LA, et al.. The acute phase reactant response to respiratory infection with Chlamydia pneumoniae: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. Microbes Infect. 2010 Aug; 12(8-9):598-606. Epub 2010 Apr 22.
- Chatterjee A, et al. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiological regulation. Vascu Pharmacol. Vascu Pharmacol. 2009 May-Jun; 50(5-6):208.
- Chen R, et al. The relationship between human cytomegalovirus infection and atherosclerosis development. Mol Cell Biochem 2003; 249: 91–96.
- Chui B. Chlamydia pneumoniae, cytomegaloviruses and herpes simplex virus in atherosclerosis of the carotid artery. / Vira E., Tucker W., Fong I. W. // Circulation - 2001. - Vol. 96. - P. 2144-2148.
- De Backer J, et al. Parameters of inflammation and infection in a community based case-control study of coronary heart disease. Atherosclerosis 2002; 160: 457–463.
- DJ Nutt, et al., Int. J. Neuropsychopharmacol., 5, 315 - 325 (2002).
- D. Nutt, Eur. Neuropsychopharm., 10 (4), 433 - 437 (2001).
- Elizalde JI, et al. Effects of Helicobacter pylori eradication on platelet activation and disease recurrence in patients with acute coronary syndromes. Helicobacter 2004; 9: 681–689
- Elkind MS, et al. Infectious burden and carotid plaque thickness: the northern Manhattan study. Stroke 2010; 41: e117–122.
- Epstein SE, et al. Infection and atherosclerosis: potential roles of pathogen burden and molecular mimicry. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 1417–1420.
- Epstein, S. E., et al 1999. Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms. Circulation. 100: e20–e28.
- Fabricant C.G. Herpes virus induced atherosclerosis in chicken. /Fabricant J., Minick C.R., Litera M.M. // Fed. Proc. - 2002. - Vol. 42. - P. 2467-2469.
- Fateh-Moghadam S, et al. Cytomegalovirus infection status predicts progression of heart-transplant vasculopathy. Transplantation 2003; 76: 1470–1474.
- Folsom A.R. Helicobacter pylori seropositivity and coronary heart disease incidence. / Nieto J., Sorlie P., Chambles E., Graham D.Y. // Circulation 2004. - Vol. 98. - P. 845 - 850.
- Freeman M., SA Freeman, SLMcElroy, J. Affect. Disorders, 68, 1 - 23 (2002).
- Furchgott R.F., et al. The obligatory role of endothelial cells

- in the relaxation on the arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature*. - 1980. - V.288. - P.373-376.
43. Ghirardi G, et al. Helicobacter pylori detected in atheroma plaque. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 2006; 63: 17–23.
44. Giovanni Musso, Effect of lectin-like oxidized LDL receptor-1 polymorphism on liver disease, glucose homeostasis, and postprandial lipoprotein metabolism in nonalcoholic steatohepatitis, 2011 *The American Journal of Clinical Nutrition*.
45. Grimble, R. F. 2002. Inflammatory status and insulin resistance. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 5: 551–559.
46. Guan XR, et al. Influenza virus infection and risk of acute myocardial infarction. *Inflammation* 2008; 31: 266–272. Gupta S., et al. Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation*, 1997, 96; 404–407.
47. Haas DC, Davidson KW, Schwartz DJ, Rieckmann N, Roman MJ, Pickering TG, Gerin W, Schwartz JE. Depressive symptoms are independently predictive of carotid atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2007;95:547–550.
48. Hag AM, et al. Regional gene expression of LOX-1, VCAM-1, and ICAM-1 in aorta of HIV-1 transgenic rats. *PloS One*. 2009;4:e8170.
49. Hagiwara N, et al. Lack of association between infectious burden and carotid atherosclerosis in Japanese patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2007; 16: 145–152.
50. Han CY, et al. Reciprocal and coordinate regulation of serum amyloid A versus apolipoprotein A-I and paraoxonase-1 by inflammation in murine hepatocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:1806–1813.
51. Hansson G. K. Inflammation? Atherosclerosis, and coronary artery disease / G. K. Hansson // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — V. 352, №4. — P. 1685–1695.
52. Hogdahl M, et al. Expression of chemokines and adhesion molecules in human coronary artery endothelial cells infected with Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae. *APMIS*. 2008; 116: 1082–1088.
53. Horvath R, et al. The possible role of human cytomegalovirus (HCMV) in the origin of atherosclerosis. *J Clin Virol* 2000; 16: 17–24.
54. Hsue P, et al. Inflammation is associated with endothelial dysfunction among individuals with treated and suppressed HIV infection. *CROI*, San Francisco, Feb 25–29, 2010, abstract 708.
55. Hsue P, et al. Rapid progression of atherosclerosis at the carotid bifurcation is linked to inflammation in HIV-infected patients. *CROI* San Francisco, Feb 25–29, 2010, abstract 125.
56. Hu H, et al. The atherogenic effects of chlamydia are dependent on serum cholesterol and specific to Chlamydia pneumoniae. *J. Clin. Invest.* 1999;103:747–753.
57. Huerta, M. G et al. 2002. Role of inflammatory pathways in the development and cardiovascular complications of type 2 diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 2: 396–402.
58. Ibrahim AI, 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: 29–32.
59. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D et al. Serum cholesterol levels and 6 year mortality from stroke in 350,977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *N Engl J Med*. 1989; 320:904910.
60. Jousilahti P, et al. The association of c-reactive protein, serum amyloid a and fibrinogen with prevalent coronary heart disease. Baseline findings of the PAIS project. *Atherosclerosis*. 2001;156:451–456.
61. Jousilahti, P., et al. 1996. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. *Lancet*. 348: 567–572.
62. Jha HC, et al. Prevalence of Chlamydia pneumoniae is higher in aorta and coronary artery than in carotid artery of coronary artery disease patients. *APMIS* 2009; 117: 905–911.
63. Kalueff AV, et al. *Dedivssion Anxiety*, 4, 100 - 110 (1996-1997).
64. Krasuski R. Primary Prevention and Statins: Is it Just About Going to Class? / R. Krasuski / *Mayo Clin. Proc.* 2008. - Vol. 83, N12. - P.1313-1315. , 65. 65. Law M. Statin safety: systematic review / M. Law, A. R. Rudnicka / *Am. J. Cardiol.* 2006. - Vol. 97. - P.52-60.
66. Kaplan M, et al. Detection of Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori in atherosclerotic plaques of carotid artery by polymerase chain reaction. *Int J Infect Dis* 2006; 10: 116–123.
67. Kiechl, S., et al. 2001. Chronic interactions and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from a large population study. *Circulation*. 103: 1064–1070.
68. Khovidhunkit, W., et al. 2000. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J. Infect. Dis.* 181 (Suppl. 3): 462–472.
69. Kowalski M. Helicobacter pylori (H. pylori) infection in coronary artery disease: influence of H. pylori eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The detection of H. pylori specific DNA in human coronary atherosclerotic plaque. *J Physiol Pharmacol* 2001; 52 (1 Suppl 1): 3–31.
70. Kraml PJ, et al. Markers of Chlamydia pneumoniae and human cytomegalovirus infection in patients with chronic peripheral vascular disease and their relation to inflammation, endothelial dysfunction and changes in lipid metabolism. *Folia Microbiol (Praha)* 2008; 53: 551–557.
71. Kuo C-C, et al. Chlamydia pneumoniae—an infectious risk factor for atherosclerosis? *Nat. Rev. Microbiol.* 2004; 2: 23–32.
72. Kwon TW, et al. Detection of enterovirus, cytomegalovirus, and Chlamydia pneumoniae in atheromas. *J Microbiol* 2004; 42: 299–304.
73. Latsios G, et al. Detection of cytomegalovirus, Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae DNA in carotid atherosclerotic plaques by the polymerase chain reaction. *Acta Cardiol* 2004; 59: 652–657.
74. Lee Ann Campbell. The acute phase reactant response to respiratory infection with Chlamydia pneumoniae: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. Kambiz Yaraei,^b Brian Van Lenten / *Microbes Infect.* 2010 August; 12(8-9): 598–606.
75. Leinonen, M., and P. Saikku. 2002. Evidence for infectious agents in cardiovascular disease and atherosclerosis. *Lancet Infect. Dis.* 2: 11–17.
76. Lenten BV, et al. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza infection. *Circulation*. 2001;103:2283–2288
77. Levent Sutçigil, et al. Pro- and Anti-Inflammatory Cytokine Balance in Major Depression: Effect of Sertraline Therapy *Clinical and Developmental Immunology*. Volume 2007, Article ID 76396, 6 pages.
78. Libby P, et al. Inflammation and atherosclerosis: from population biology to bench research to clinical practice // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 33&46.
79. Libby P. Inflammation and atherosclerosis: role of C₃ reactive protein in risk assessment / P. Libby, P. M. Ridker // *Am. J. Med.* — 2004. — V. 116. — P. 9–16.
80. Libby, P., et al. 1997. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation*. 96: 4095–4103.
81. Lin TM, et al. Increased incidence of cytomegalovirus but not Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic lesions of arteries of lower extremities from patients with diabetes mellitus undergoing amputation. *J Clin Pathol* 2003; 56: 429–432.
82. Liu R, et al. Presence and severity of Chlamydia pneumoniae and Cytomegalovirus infection in coronary plaques are associated with acute coronary syndromes. *Int Heart J* 2006; 47: 511–519.
83. Lobzin Iu V, et al. Effect of respiratory infections on the clinical course of coronary artery disease. *Klin Med (Mosk)*. 2005; 83: 22–26.
84. Mary O. Whipple, et al. Hopelessness, Depressive Symptoms, and Carotid Atherosclerosis in Women. The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) Heart Study *Everson-Rose Stroke* 2009; 40: 3166–3172; originally published online Aug

27, 2009.

85. Megumi Honjo, Lectin-like oxidized LDL receptor-1 is a cell-adhesion molecule involved in endotoxin-induced inflammation. Communicated by Setsuro Ebashi, National Institute for Physiological Sciences, Okazaki, Japan, October, 2002.
86. Melnick J. Cytomegalovirus and atherosclerosis. / Adam E., Bakey M. // Biosassay-2005.-Vol. 17.-P. 899-903
87. Melnick, J. L., et al. 1993. Cytomegalovirus and atherosclerosis. *Eur. Heart J.* 14 (Suppl. K): 30–38.
88. Mendall, M. A., et al. 1994. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br. Heart J.* 71: 437–439.
89. Maggie Fox // Technology and Healthcare at National Journal.-2010/
90. Millman AC, et al. Natural killer cells, glutathione, cytokines and innate immunity against *Mycobacterium tuberculosis*. *J Interferon Cytokine Res.* 2008;28:1–13.
91. Moazed TC, et al. Chlamydia pneumoniae infection accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J. Infect. Dis.* 1999;180:238–241.
92. Monson, R. R., et al.. 1976. Mortality among arthritics. *J. Chronic Dis.* 29: 459–467.
93. Muller BT, et al. Chlamydia pneumoniae, herpes simplex virus and cytomegalovirus in symptomatic and asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. Does infection influence plaque stability? *Vasa* 2005; 34: 163–169
94. Oliveira G. H. Novel serologic markers of cardiovascular risk / G. H. Oliveira // *Current Atherosclerosis Reports.* — 2005. — V. 7. — P. 148–154.
95. Pentikainen MO, et al. Modified LDL – trigger of atherosclerosis and inflammation in the arterial intima. *J Internal Med.* 2000;247(3):359–370.
96. Perschinka H, et al. Cross-reactive B-cell epitopes of microbial and human heat shock protein 60/65 in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 1060–1065.
97. Pischon T., et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe / *N. Engl. J. Med.* — 2008. — V. 359 (20). — P. 2105–2120.
98. Pischon T., et al. Non_high_density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men / *Circulation.* — 2005. — V. 112. — P. 3375–3383.
99. Plutzky J, et al. Statins for Stroke: The Second Story? *Circulation* 2001; 103:348.
100. Pradhan, A. D., et al. 2002. Do atherosclerosis and type 2 diabetes share a common inflammatory basis? *Eur. Heart J.* 23: 831–834.
101. Pucar A, et al. Correlation between atherosclerosis and periodontal putative pathogenic bacterial infections in coronary and internal mammary arteries. *J Periodontol* 2007; 78: 677–682.
102. Reszka E, et al. Detection of infectious agents by polymerase chain reaction in human aortic wall. *Cardiovasc Pathol* 2008; 17: 297–302.
103. Roberts ET, et al. Cytomegalovirus antibody levels, inflammation, and mortality among elderly Latinos over 9 years of follow-up. *Am J Epidemiol* 2010; 172:363–371.
104. Robert Kaplan. / T Cell Senescence and T Cell Activation Predict Carotid Atherosclerosis in HIV-infected Women. *CROI, San Francisco, Feb 25-29, 2010.*
105. Roman, M. J., et al. 2003. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* 349: 2399–2406.
106. Ross R., et al. Response to injury and atherogenesis. *Am J Pathol* 1977; 86: 675-684. PubMed.
107. Saleptsis, V G. Depression and atherosclerosis. *Journal International angiology : a journal of the International Union of Angiology* Published, 2011-04.
108. Saikku, P., et al. 1992. Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann. Intern. Med.* 116: 273–278.
109. Simon D. Assotiation studies between — 1185A/G von Willebrand factor gene polymorphism and coronary artery disease / D. Simon // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2003. — V. 36, № 1. — P. 709–714.
110. Schwartz SM, et al. Plaque rupture in humans and mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007;27:705–713.
111. Sundstrom Poromaa I., *Women Ment. Health*, 6, 23 - 41 (2003). 99. D. Nutt, *Understanding Mental Health*, Octopus Ltd, Bristol (2001), 1 - 3.
112. Timothy Guilford, *Atherosclerosis: pathogenesis and increased occurrence in individuals with HIV and Mycobacterium tuberculosis infection Atherosclerosis pathogenesis infections* 2010, in PubMed.
113. Belland RJ, Ouellette SP, Gieffers J, Byrne GI. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. *Cell Microbiol.* 2004 Feb;6(2):117–27.
114. Venketaraman V, et al. Role of glutathione in macrophage control of mycobacteria. *Infect Immun.* 2003;71(4):1864–1871.
115. Venketaraman V, et al. Glutathione and nitrosogluthathione in macrophage defense against *M. tuberculosis*. *Infect Immun.* 2005;73(3):1886–1894.
116. Virok D, et al. Chlamydia pneumoniae and human cytomegalovirus in atherosclerotic carotid plaques—combined presence and possible interactions. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2006; 53: 35–50
117. Warren-Gash C, et al. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:601–610.
118. Wick G, Kloflach M, Xu Q. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis. *Ann Rev Immunol.* 2004; 22: 361–403.
119. Yudkin, J. S., et al. 2000. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis.* 148:209–214.
120. Yu Zhang, A novel atherogenic epitope from *Mycobacterium tuberculosis* heat shock protein 65 enhances atherosclerosis in rabbit and LDL receptor-deficient mice. *Journal Article: Heart and Vessels.* 10/2011.
121. Zannad F. Extracellular matrix fibrotic markers in heart failure / F. Zannad, P. Rossignol, W. Iragi // *Heart Fail. Rev.* — 2010. — V. 15. — P. 319–330.
122. Zhou Y.F. Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of the restenosis after coronary atherectomy. / Leon M.B., Walcawiw M.A., Popma J.J., Yu Z.X., Finkel T., Epstein S.E. // *N. Engl. J. Med.* -2003.- Vol. 335.-P. 624-630.
123. Zhu J, et al. Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels. *Am J Cardiol* 2000; 85: 140–146.
124. Zhou Y. Human cytomegalovirus increases modified low density lipoprotein uptake and scavenger-receptor mRNA expression in vascular smooth muscle cells. / Guetta E. Y., Funkel T, Epstein S. // *J. Clin. Invest.* -2003.- Vol. 98.-P. 2129-.2138.

Одержано 25.06.2012 року.