

УДК 579.61/62

ИНФЕКЦИОННАЯ ПРИРОДА АТЕРОСКЛЕРОЗА: ФАКТЫ И ГИПОТЕЗЫ

Д.Р. Яруллина, О.Н. Ильинская, Н.И. Силкин,
М.Х. Салахов, Р.Н. Хайруллин

Аннотация

Несмотря на прогресс в профилактике, диагностике и лечении, атеросклероз остается чрезвычайно широко распространенным заболеванием. В поиске истинных причин атеросклеротического поражения сосудов появилось немало теорий атерогенеза. Инфекционная теория, которой посвящен настоящий обзор, в качестве ведущего фактора патологического воздействия рассматривает инфекции. Большое количество исследований свидетельствует о том, что инфекционные агенты (бактериальные и вирусные) вносят существенный вклад в этиологию и патогенез атеросклероза, однако имеющиеся данные неоднозначны. В обзоре обосновано представление об инфекции *Chlamydia pneumoniae* и цитомегаловирусом как о факторе риска возникновения и быстрой прогрессии атеросклероза. Приведены свидетельства синергичного патогенного действия инфекций в атерогенезе, указывающие на значимость фактора «бремени инфекций» в этиологии атеросклероза. Рассмотрена роль так называемых нанобактерий как важного патологического звена атерогенеза, ответственного за кальцификацию сосудов.

Ключевые слова: атеросклероз, инфекционная теория, *Chlamydia pneumoniae*, цитомегаловирус, «бремя инфекций», нанобактерии.

Введение

Атеросклероз принадлежит к числу наиболее распространенных заболеваний. Ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт и другие заболевания сердечно-сосудистой системы, в основе которых лежит атеросклеротическое поражение стенок кровеносных сосудов, являются наиболее частой причиной смерти в России (более 50% от общей смертности), оставляя далеко позади себя рак, болезни легких, инфекционные и другие заболевания [1].

Атеросклероз (от *athere* – каша и *sclerosis* – уплотнение) – это хроническое очаговое поражение артерий, характеризующееся отложением и накоплением во внутренней оболочке сосуда белково-липидных комплексов и доставляемого ими холестерина, сопровождающееся разрастанием соединительной ткани и образованием так называемых атеросклеротических бляшек, которые суживают просвет артерии и вызывают хроническую медленно нарастающую недостаточность кровоснабжения органа [2]. Эволюция понимания факторов и механизмов этого заболевания современной наукой происходит стремительными темпами, но до сих пор нет однозначного ответа на вопрос о причине атеросклероза. Начиная с 15–20-х годов XX века, когда в работах крупных отечественных

патологов Н.Н. Аничкова и С.С. Халатова была впервые установлена связь между атеросклерозом и холестерином, развивалась так называемая «липидная теория», согласно которой атеросклероз является следствием гиперхолестеринемии, то есть повышенного содержания холестерина в крови. Постепенно в науке сформировалось представление о том, что ключевую роль в возникновении и развитии атеросклероза (атерогенезе) играет не собственно холестерин, а его переносчики – липопротеины низкой плотности. В связи с этим ожидалось, что сердечно-сосудистые заболевания можно будет устранить к концу XX столетия путем контроля уровня холестерина и артериального давления, однако теперь уже очевидно, что столь оптимистичный прогноз нуждается в пересмотре [3]. Такие общепризнанные факторы риска этой патологии, как гиперлипидемия, гипертензия, курение, сахарный диабет, ожирение, гиподинамия и отягощенная наследственность, объясняют не более половины случаев атеросклероза. Известно, что заболевание развивается и при отсутствии указанных условий [4]. Так, произошла смена парадигмы, в результате которой атеросклероз перестал считаться простым нарушением метаболизма холестерина и был признан воспалительным заболеванием [3, 5]. Установлено, что атерогенез, как правило, сопровождается признаками хронической воспалительной реакции: повышение в сыворотке крови больных уровня С-реактивного белка, сиаловых кислот, фибриногена, плазминогена, общего количества лейкоцитов [6, 7]. Источником такого воспаления может служить инфекция. Инфекционная этиология уже была подтверждена для ряда хронических болезней, таких, как язва желудка (*Helicobacter pylori*), рак шейки матки (папилломавирусы), цирроз и рак печени (вирусы гепатитов В и С); продолжают накапливаться свидетельства участия инфекций в этиологии сахарного диабета, болезни Альцгеймера, различных неврологических заболеваний [8].

История вопроса

Предположение об инфекционной природе атеросклероза впервые прозвучало еще в середине XIX века в работах Р. Вирхова (R. Virchow), а позже, в 1889 г. – в трудах Гилберта (Gilbert) и Лиона (Lion). В начале прошлого века, в 1908 г., У. Ослер (W. Osler) сформулировал инфекционную гипотезу атеросклероза. Первые современные сообщения о возможном участии инфекционных агентов в развитии атеросклероза касались вирусов: цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса простого герпеса (ВПГ), частицы которых были обнаружены в атеросклеротически измененных сосудах человека [9–12]. Ассоциация атеросклероза с вирусной инфекцией была экспериментально обоснована в 70-е годы прошлого века доктором ветеринарии К. Фабрикант с соавторами, в исследованиях которых атеросклерозоподобные изменения сосудов развивались у цыплят, зараженных герпетическим вирусом Марека, а иммунизация животных предотвращала этот процесс [13]. Поводом к интенсивному поиску связи заболевания с бактериальной инфекцией послужили данные о росте числа сердечно-сосудистых заболеваний после эпидемий респираторного хламидиоза в Сиэтле (США, 1967 г.) и Финляндии (1978 г.). В 1988 г. финские исследователи П. Сайкку, М. Лейнонен и др. сообщили о полученных ими серологических доказательствах наличия связи инфекции *Chlamydia pneumoniae* с хроническими формами

ИБС и инфарктом миокарда [14]. Так была впервые документирована ассоциация бактерий с атеросклерозом. Актуальность проблемы и накопившиеся к тому времени множественные экспериментальные данные стали основанием для проведения в конце 90-х годов двух международных симпозиумов, посвященных связи инфекций и сердечно-сосудистых заболеваний [15, 16]. Это, в свою очередь, вызвало лавинообразный рост количества исследований, и с 2000 г. ежегодное количество публикаций по данной тематике в мире исчисляется сотнями. На сегодняшний день факт ассоциации инфекций и атеросклероза можно считать доказанным, хотя в механизме патогенеза остается много неясного.

Многие микроорганизмы предлагались на роль возможных патогенов атерогенеза: бактерии *Chlamydia pneumoniae* [17–20], *Helicobacter pylori* [21], *Mycobacterium tuberculosis* [22], инфекции периодонта [23, 24], герпетические вирусы: цитомегаловирус (ЦМВ) [25–28], вирус простого герпеса (ВПГ) [28–32] и Эпштейн – Барра [28, 32], энтеровирусы Коксаки В и ЕСНО [32, 33], вирусы гепатитов А [34–36], В [34, 37–39] и С [34, 38–42], гриппа [43] и даже кори [32].

Бактерии *Chlamydia pneumoniae* и атерогенез

Наибольшее количество экспериментальных свидетельств об ассоциации инфекции и атеросклероза накоплено для бактерий *C. pneumoniae*.

Бактерии *C. pneumoniae* впервые были выделены в 1965 г. на Тайване. В 1986 г. установлена их роль в качестве возбудителя острых респираторных инфекций, в связи с чем они получили сокращенное название TWAR (Taiwan acute respiratory). Инфекция, вызванная *C. pneumoniae*, распространена во всем мире и имеет широкий спектр клинических проявлений, главным образом со стороны верхних дыхательных путей. На протяжении всей жизни человек 2–3 раза инфицируется *C. pneumoniae*; в развитых странах ее эпидемии наблюдаются один раз в 4–7 лет, а антитела к хламидиям выявляются у 50–70% населения среднего возраста [20, 44].

Хламидии представляют собой мелкие, сферической формы грамотрицательные микроорганизмы и характеризуются облигатным внутриклеточным способом размножения и своеобразным жизненным циклом. Они могут существовать в трех основных морфологических формах: в виде элементарного, ретикулярного и персистирующего телец. Зрелой морфологической формой, способной взаимодействовать с клетками макроорганизма, являются элементарные тельца, которые, попадая через дыхательные пути, могут внедряться в эндотелиальные клетки и моноциты организма хозяина. После проникновения в клетку хозяина путем фагоцитоза элементарные тельца внутри увеличенных вакуолей, так называемых «включений», в процессе бинарного деления превращаются в ретикулярные, или инициальные, тельца. Последние способны к делению и являются вегетативной формой хламидий. Затем ретикулярные тельца, как правило, снова трансформируются в элементарные тельца, которые высвобождаются из клетки путем ее лизиса, начиная тем самым новый жизненный цикл. Однако элементарные тельца могут трансформироваться в метаболически неактивную форму персистирующего тельца и в таком «дремлющем» состоянии иногда на протяжении долгого времени находиться внутри клетки, оставаясь нечувствительными к воздействиям иммунной системы и антибиотиков [17, 20].

Результаты многих эпидемиологических исследований указывают на наличие корреляции между уровнем серологических маркеров хламидийной инфекции (а именно антител к *S. pneumoniae* и/или циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), содержащих хламидийный липополисахарид – антигенную детерминанту *S. pneumoniae*) и развитием атеросклеротического поражения сосудов [14, 45–51]. Так, по данным П. Сайку с соавторами (Национальный институт здоровья, Оулу, Финляндия), среди пациентов с хронической ИБС и инфарктом миокарда серологические признаки инфекции *S. pneumoniae* определяются гораздо чаще, чем у лиц без этих патологий [14, 45]. Более того, было установлено, что выявление повышенных титров антител и ЦИК служит существенным фактором риска острого инфаркта миокарда независимо от других факторов риска [46].

Однако наличия у больных атеросклерозом лишь серологических признаков присутствия *S. pneumoniae* недостаточно для подтверждения связи атеросклероза с этой инфекцией. Факт ассоциации микроорганизмов с патологическим состоянием должен быть подтвержден результатами гистопатологических исследований. В 1992 г. А. Шор с соавторами впервые идентифицировали *S. pneumoniae* в ткани пораженных артерий [52]. В дальнейшем инфекционные агенты были обнаружены в коронарных сосудах, сонных, бедренных и подколенных артериях, грудном и брюшном отделах аорты [50, 51, 53–62], идентифицируя широкое распространение *S. pneumoniae* в сосудистой системе. Ассоциация инфекции с атеросклерозом была подтверждена культивированием выделенных из атеросклеротически измененных сосудов культур *S. pneumoniae* [58, 59, 63–65], а также с помощью электронной микроскопии [58, 59, 65–67]. Однако тропность инфекционного агента к тканям сердечно-сосудистой системы не является абсолютной, и бактерии *S. pneumoniae* обнаруживаются в экстракардиальных тканях [68]. Кроме того, ряд исследований не подтверждает присутствия бактерий в атеросклеротически поврежденных сосудах [69–72].

Неоднозначность данных об ассоциации инфекций и атеросклероза во многом определяется отсутствием единого методологического стандарта анализа этого вопроса. Для подтверждения участия *S. pneumoniae* в развитии атеросклероза используют сероэпидемиологические, патогистологические, молекулярно-биологические и иммунологические исследования, а также результаты антибиотикотерапии. Метод микроиммунофлуоресценции (МИФ) считается «золотым стандартом» серологических исследований хламидийной инфекции и широко используется практически во всех вышеперечисленных анализах. Поскольку правильность интерпретации полученных данных зависит от опыта микроскописта, то определение хламидий с помощью МИФ носит выраженный субъективный характер, что в ряде случаев позволяет усомниться в воспроизводимости получаемых результатов. Иммуноферментный анализ значительно превосходит МИФ по чувствительности и специфичности; он менее трудоемок, а интерпретация данных менее субъективна. Однако надежность и воспроизводимость этого метода требуют дальнейшего развития. Учет результатов патогистологического анализа может проводиться с помощью полимеразной цепной реакции, иммуноцитохимии, электронной микроскопии или другими способами. При этом полученные разными методами данные часто оказываются несоизмеримыми между

собой и не соответствуют результатам серологических исследований. Иными словами, должна быть разработана стандартизированная патогистологическая методика [73]. Во избежание ложноположительных результатов необходимо полностью исключить возможность контаминирования исследуемых образцов как бактериями, так и чужеродным генетическим материалом. Определенные успехи в этом направлении достигнуты в Межрегиональном клинико-диагностическом центре (МКДЦ) (г. Казань, Россия). Медицинские мощности Центра позволяют наиболее эффективно осуществлять отбор проб у пациентов с различными патологиями сердечно-сосудистой системы с целью последующего их анализа в широкопрофильных клинико-диагностических лабораториях МКДЦ.

Факт обнаружения *S. pneumoniae* в ткани атером еще не дает ответа на вопрос, является ли эта бактерия непосредственным участником или «невинным свидетелем» развития атеросклеротического поражения сосудов [74, 75]. Экспериментальное заражение животных культурами *S. pneumoniae* индуцировало у них развитие атеросклероза [4, 76, 77]. Тем не менее пока трудно однозначно ответить на вопрос, являются ли они фактором, инициирующим атеросклероз, способствуют его развитию или лишь колонизируют сформировавшиеся атеромы [32, 44]. На сегодняшний день известно о ряде особенностей жизнедеятельности *S. pneumoniae*, указывающих на возможную роль этого микроорганизма в атерогенезе. *In vitro* была продемонстрирована способность *S. pneumoniae* к росту и персистенции в эндотелиальных [78] и гладкомышечных клетках, а также макрофагах [79, 80]. Результаты серии опытов на мышах свидетельствуют о том, что *S. pneumoniae*, инфицируя макрофаги *in vivo*, проникает с ними в кровеносную и лимфатическую системы организма, обеспечивая диссеминацию инфекции [81].

Кроме того, бактерии *S. pneumoniae* способны прямо или опосредованно повреждать эндотелий кровеносных сосудов. Так, они способствуют экспрессии хемокинов, цитокинов (фактора некроза опухоли α , интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и α -интерферона) и адгезинов (*E*-селектина, молекул эндотелиально-лейкоцитарной адгезии-1 (ELAM-1), молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), молекул адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1)) [82, 83]. Повреждения интимы сосудов могут быть вызваны и высокими титрами *IgG* и *IgA* к *S. pneumoniae* [84], а также ЦИК бактерий [47].

Освобождающиеся под действием *S. pneumoniae* протеолитические ферменты активируют реакции перекисного окисления липидов, в результате чего образуются токсичные для эндотелия продукты, в частности окисленные липопротеины низкой плотности [85]. Вызывая дисрегуляцию естественного захвата липопротеинов низкой плотности и/или их метаболизма, *S. pneumoniae* стимулирует накопление атерогенных липидов и эфиров холестерина макрофагами, преобразуя их в пенистые клетки [86].

Среди других проатерогенных изменений, индуцируемых инфекцией *S. pneumoniae*, – стимуляция транс-эндотелиальной миграции лейкоцитов [87], активация пролиферации гладкомышечных клеток [88], образование эндотелием тканевого фактора [89] и ингибитора активатора плазминогена 1 [90], продукция макрофагами матричной металлопротеиназы 9 [91]. Некоторые белки, производимые хламидиями, гомологичны белкам человеческого организма, что

может быть причиной возникновения аутоиммунной реакции. В частности, высокая степень гомологии наблюдается для белков теплового шока Hsp 60 бактерий и человека [92–94]. Способность *S. pneumoniae* значительно увеличивать прокоагулянтную активность тканевого фактора усиливает атеросклеротический тромбоз [95].

Кроме того, хроническая инфекция *S. pneumoniae* изменяет липидный профиль крови больных, увеличивая концентрации в сыворотке крови триглицеридов и общего холестерина, снижая уровень холестерина липопротеинов высокой плотности и отношение холестерина липопротеинов высокой плотности к общему холестерину [96].

Известная связь ИБС с курением в свете инфекционной теории атеросклероза объясняется тем, что снижение под действием никотина местной реактивности верхних дыхательных путей облегчает развитие в них *S. pneumoniae* [4].

Таким образом, с одной стороны, *S. pneumoniae* может первично колонизировать клетки эндотелия и стимулировать атерогенез, участвуя во всех его этапах: повреждении эндотелия, клеточной инфильтрации сосудистой стенки и тромбогенезе. С другой стороны, бактерии *S. pneumoniae*, захватываемые в легких альвеолярными макрофагами, способны поступать с последними в уже сформированную атерому, провоцируя ее дестабилизацию [97].

Доказанный факт ассоциации инфекции *S. pneumoniae* с атеросклерозом и известные атерогенные эффекты бактерий еще не являются исчерпывающим доказательством инфекционного механизма атерогенеза. В случае такого многофакторного (полиэтиологического) заболевания, каким является атеросклероз, очевидно, что постулаты Коха невыполнимы, и скорее всего не удастся найти единственную инфекцию, являющуюся триггером атерогенеза. Анализ имеющихся на сегодняшний день данных позволяет заключить, что инфекция *S. pneumoniae* не является ни необходимой, ни достаточной причиной для развития атеросклероза, но является фактором риска, увеличивающим вероятность развития патологии.

Связь вирусной инфекции с атеросклерозом

За последние 25 лет накопилось достаточно много экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих об участии в патогенезе атеросклероза некоторых вирусов: Эпштейн – Барра [28, 32], простого герпеса [28–32], гепатитов А [34–36], В [34, 37–39] и С [34, 38–42], гриппа [43], ВИЧ [98], кори [32, 99], энтеровирусов Коксаки В и ЕСНО [32, 33]. Наибольшее количество сообщений касается ЦМВ, и сегодня факт ассоциации с атеросклерозом для него доказан в большей степени, чем для всех остальных вышеназванных вирусов [25–27].

ЦМВ принадлежат к подсемейству β -герпесвирусов. Они представляют собой широко распространенные в природе видоспецифичные вирусы, которые могут вызывать острую, персистирующую и латентную инфекцию у человека и животных [44]. Первым свидетельством связи ЦМВ с сердечно-сосудистыми заболеваниями явилось обнаружение антигенов и нуклеиновых кислот ЦМВ в пораженной стенке сосуда. В начале 1980-х годов Дж.Л. Мелник с соавторами обнаружили антигены и нуклеиновые кислоты ЦМВ в гладкомышечных клет-

ках пациентов, страдающих атеросклерозом [100]. При этом методом электронной микроскопии в них не удалось выявить реплицирующиеся вирусные частицы, в связи с чем было высказано предположение о латентном состоянии ЦМВ в стенках сосудов [32, 100]. Вероятно, кровеносные сосуды являются сайтом локализации латентных форм ЦМВ в организме, поскольку частицы вируса обнаруживались в здоровых сосудах наряду с пораженными атеросклерозом артериями [101]. Позже нуклеиновые кислоты ЦМВ были неоднократно выделены из артерий больных атеросклерозом [102, 103]. В образцах биопсий пациентов после реконструктивной хирургии сосудов содержание вируса было выше по сравнению с образцами, полученными от пациентов с ранними стадиями атеросклероза. Это свидетельствует об участии вируса в патогенезе атеросклероза [101, 102]. Проведен успешный эксперимент по моделированию атеросклероза у мышей после их заражения ЦМВ [104]. В целом результаты экспериментов *in vitro* и иммуногистохимического анализа свидетельствуют об участии ЦМВ в атерогенезе. Однако не всегда удается установить положительную корреляцию между серопозитивностью к ЦМВ и сердечно-сосудистыми заболеваниями [93, 105, 106]. Результаты иммунологических исследований указывают на присутствие у больных атеросклерозом латентной инфекции ЦМВ, которая способна периодически переходить в активное состояние [32].

Механизмы, посредством которых ЦМВ реализуют свою патологическую функцию, еще далеки от полного понимания [107]. Повышение пролиферации гладкомышечных клеток и усиление их миграции является важным звеном атерогенеза. Показано, что в стимуляции этого явления играют определенную роль вирусные рецепторы хемокинов US28 [108]. Другой механизм воздействия вируса на пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток связан с модулированием им экспрессии некоторых генов макроорганизма, в частности протоонкогенов ростового фактора тромбоцитов PDGF [44]. Вирусные инфекции угнетают апоптоз в эндотелии, что способствует увеличению размера атеросклеротической бляшки [109, 110]. Проатерогенная активность ЦМВ проявляется также в увеличении уровня активных форм кислорода в организме. ЦМВ повышают прокоагулянтную активность клеток эндотелия, главным образом за счет стимуляции перекисного окисления липидов и снижения активности лизосомальных и цитоплазматических ферментов, осуществляющих гидролиз эфиров холестерина [27]. ЦМВ способны также стимулировать аккумуляцию липидов посредством увеличения экспрессии рецепторов класса А [111]. Кроме того, как и *S. pneumoniae*, ЦМВ могут оказывать влияние на стенку сосуда, прямо или опосредованно повреждая эндотелий, либо инициировать иммунный ответ.

Таким образом, несмотря на практически доказанные результаты эпидемиологических, экспериментальных и клинических (но не иммунологических) исследований факт ассоциации ЦМВ с атеросклерозом, вопрос о роли вируса в патологическом процессе остается открытым. Обнаружен целый ряд свойств ЦМВ, которые могут способствовать атерогенезу, но кроме успешных экспериментов по развитию атеросклероза у инфицированных вирусом животных других доказательств причинной связи между патологией и ЦМВ пока не получено.

Полиинфицированность при атеросклерозе

Результаты ряда исследований показывают, что при атеросклерозе имеет место полиинфицированность. Длительная подверженность действию одновременно нескольких патогенных микроорганизмов может иметь синергичный, или кумулятивный, эффект. В связи с этим в последнее время все чаще упоминается концепция «бремени инфекций» («infectious burden»), или синергичного действия нескольких патогенов, в развитии атеросклероза [106, 108, 112–117]. В исследовании серопозитивности к 8 бактериальным и вирусным инфекциям среди пациентов с разной степенью атеросклероза была показана статистически значимая ассоциация между «бременем инфекций» (количеством выявленных инфекций), степенью атеросклероза и риском летального исхода [115]. Было также показано, что иммунный ответ (*IgG*) на одновременно несколько патогенов является независимым фактором риска для дисфункции эндотелия, а также наличия и степени серьезности коронарной болезни [116]. Повышенные титры антител к *S. pneumoniae* и ЦМВ являлись независимым фактором риска развития раннего инфаркта миокарда, причем пациенты, серопозитивные к обоим инфекционным агентам, имели 5-кратный риск раннего инфаркта миокарда по сравнению с пациентами, серопозитивными только к одной из инфекций, и 12-кратный риск по сравнению с пациентами, у которых инфекций обнаружено не было [116].

В состав инфекционной коалиции могут входить стрептококки, стафилококки, легочные и уrogenитальные хламидии, *Helicobacter pylori*, *Porphyromonas gingivalis*, вирусы гепатита, гриппа А и В, ВПГ 1 и 2 типа, ЦМВ, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус и др. Для каждого из этих инфекционных агентов известны факты ассоциации с атеросклерозом [29, 113–116]. Полагают, что лидером в инфекционной коалиции в российской популяции является ВПГ. Частицы вируса, его антигены и антитела обнаруживаются у больных атеросклерозом в 90% случаев и только в 20% – у здоровых лиц [29]. Среди свойств ВПГ, которые могут способствовать атеросклеротическому процессу, – повреждение холестерина метаболизма, способность формировать транзитную инфекцию, тропность к сосудистой ткани, способность вызывать значительное количество эндотелиальных изменений, таких, как потеря прокоагулянтных свойств эндотелия [118], усиление воспалительных реакций, угнетение апоптоза [110].

Все эти данные хотя и не являются исчерпывающим доказательством инфекционного механизма патогенеза атеросклероза, тем не менее свидетельствуют о синергичном патогенном действии инфекций и подтверждают роль фактора бремени инфекций в этиологии атеросклероза.

Нанобактерии как фактор атерогенеза

Один из особых агентов, причастных к атерогенезу, – это нанобактерии. История их исследования ведет свое начало с 1988 г., когда они были впервые обнаружены геологом Техасского университета Р. Фолком в виде овальных и призматических частиц с диаметром около 0.1 мкм в геотермальных источниках [119]. В 1996 г. присутствие нанобактерий было показано в марсианском

метеорите, упавшем на Землю более двух миллионов лет назад, что дало импульс ряду новых теорий о происхождении жизни на нашей планете, признающих нанобактерии в качестве «космического начала» органической жизни на Земле [120]. К исследованию биологии нанобактерий первой приступила группа О. Каяндера [121], установив связь между этими организмами и образованием камней в почках [122, 123]. Позже нанобактерии были обнаружены при камнеобразовании в желчном пузыре [124], поликистозной болезни почек [125], ревматоидном артрите [126], коинфекции ВИЧ [127], раке яичников [128] и носоглотки [129], болезни Альцгеймера [130] и хроническом простатите [131]. Основание считать нанобактерии причастными к атерогенезу дали результаты исследований группы Дж. Лиске (Клиника Мэйо, Рочестер, США), которые выделили эти микроорганизмы из кальцифицированных артерий и обнаружили в них ДНК и специфические антигены [132]. Из-за способности нанобактерий при физиологических концентрациях ионов кальция и фосфата осаждать соли кальция в виде кристаллов апатита [122, 133] их рассматривают как потенциальный этиологический фактор патологической кальцификации в организме [134]. Роль нанобактерий в атерогенезе связывают с их участием в кальцификации атеросклеротической бляшки. Это подтверждают многочисленные исследования, обнаруживающие нанобактерии в пораженных атеросклерозом сосудах [135–137]. Казанские ученые методом электронной микроскопии выявили глобулярную структуру агрегатов гидроксиапатита в атеросклеротических бляшках и высказали предположение о бактериальном происхождении минерала [138].

Однако еще предстоит ответить на вопрос, действительно ли нанобактерии являются живыми существами [139]. Гипотеза, предполагающая живую природу нанобактерий, основана на фактах обнаружения у них нуклеиновых кислот и специфических антигенов [122, 132]. Однако их размер, составляющий 20–500 нм, противоречит общепринятым представлениям о минимальном размере самостоятельно реплицирующегося организма [140]; кроме того, они чрезвычайно устойчивы к нагреванию, радиации и другим губительным воздействиям. Ряд исследователей склонны считать то, что мы сегодня называем нанобактериями, веществами химической природы: микрокристаллами апатита [133], наночастицами карбоната кальция [141] и, наконец, комплексами минералов с фетуином [142]. Белок сыворотки крови фетуин является мощным ингибитором образования апатита и осаждения минерального фосфата кальция [143] и обнаруживается в клетках гладкой мускулатуры сосудов [144]. Недавно была установлена его ассоциация с почечными камнями [142]. Возможно, модифицированный фетуин способствует возникновению патологических состояний, связанных с минерализацией, в том числе атеросклероза. Ожидается, что в ближайшие годы количество исследований по этой теме будет возрастать, что приведет к более ясным представлениям о роли нанобактерий в патогенезе атеросклероза.

В 1998 г. в Лионе (Франция) состоялся первый Международный симпозиум «Инфекция и атеросклероз» [15], по результатам которого было принято заключение, обобщающее имеющиеся на тот момент знания по проблеме роли инфекции в процессе атеросклероза. В частности, признается связь между некоторыми

патогенными микроорганизмами и клиническими проявлениями атеросклероза. Резюмируется, что инфекционные агенты не являются достаточной причиной для развития болезни.

С тех пор прошло десять лет, но в познании значения инфекции для атеросклероза еще рано ставить точку. С уверенностью можно сказать о появлении новой гипотезы атерогенеза, а степень ее истинности определяют будущие исследования.

Работа поддержана аналитической федеральной программой «Развитие научного потенциала высшей школы» (2.1.1/920 и 2.1.1/6183), государственным контрактом № 02.740.11.0391, грантом НК-552П(1) и РФФИ (проекты №09-04-97032 и 09-02-97017).

Summary

D.R. Yarullina, O.N. Ilinskaya, N.I. Silkin, M.Kh. Salakhov, R.N. Khairullin. Infectious Nature of Atherosclerosis: Facts and Hypotheses.

Though there is much progress in prophylaxis, diagnostics and treatment of atherosclerosis, it is still an extremely widespread disease. Search for true reasons of atherosclerotic vascular lesions gave rise to numerous theories of atherosclerosis. This review focuses on the infectious theory, which regards infections as a leading factor of pathogenic influence. More and more data is being accumulated on the idea that infectious agents (bacteria and viruses) contribute to the aetiology and pathogenesis of atherosclerosis; however, available data are mostly controversial. This review substantiates the idea that *Chlamydia pneumoniae* and cytomegalovirus infections are risk factors for emergence and development of atherosclerosis. Evidence for synergetic pathogenic effects of infections in atherogenesis, indicating the significance of «infectious burden» factor in atherosclerosis aetiology, is presented. The role of purported nanobacteria is considered as an important pathogenic link in atherogenesis, which is responsible for vascular calcification.

Key words: atherosclerosis, infectious theory, *Chlamydia pneumoniae*, cytomegalovirus, “infectious burden”, nanobacteria.

Литература

1. *Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я.* Проблемы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в России // Кардиология СНГ. – 2003. – Т. 1, № 1. – С. 12–14.
2. *Ужегов Г.Н.* Атеросклероз. – М.: Вече, 2005. – 159 с.
3. *Hansson G.K.* Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // N. Engl. J. Med. – 2005. – V. 352, No 16. – P. 1685–1695.
4. *Fong I.W., Chiu B., Viira E., Fong M.W., Jang D., Mahony J.* Rabbit model for *Chlamydia pneumoniae* infection // J. Clin. Microb. – 1997. – V. 35, No 1. – P. 48–52.
5. *Ross R.* Atherosclerosis – an inflammatory disease // N. Engl. J. Med. – 1999. – V. 340, No 2. – P. 115–126.
6. *Danesh J., Collins R., Appleby P., Peto R.* Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies // JAMA. – 1998. – V. 279. – P. 1477–1482.
7. *Anderson J.L., Carlquist J.F., Muhlestein J.B., Horne B.D., Elmer S.P.* 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. – V. 32. – P. 35–41.
8. *Stacey L.K., Lemon S.M., Najafi M.* (eds.) The infectious etiology of chronic diseases: defining the relationship, enhancing the research, and mitigating the effects – Washington, D.C.: The National Academic Press, 2004. – 215 p.
 9. *Adam E., Melnick J.L., Probstfield J.L., Petrie B.L., Burek J., Bailey K.R., McCollum C.H., DeBakey M.E.* High levels of CMV antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis // *Lancet.* – 1987. – V. 2. – P. 291–293.
 10. *Benditt E.P., Barret T., McDougall J.K.* Viruses in the etiology of atherosclerosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1983. – V. 80. – P. 6386–6389.
 11. *Grattan M.T., Moreno-Cabral C.E., Starnes V.A., Oyer P.E., Stinson E.B., Shumway N.E.* Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis // *JAMA.* – 1989. – V. 261, No 4. – P. 3561–3566.
 12. *Hajjar D.F.* Viral pathogenesis of atherosclerosis // *Am. J. Pathol.* – 1991. – V. 139. – P. 1193–1211.
 13. *Fabricant C.G., Fabricant J., Litrenta M.M., Minick C.R.* Virus-induced atherosclerosis // *J. Exp. Med.* – 1978. – V. 148, No 1. – P. 335–340.
 14. *Saikkku P., Leinonen M., Mattila K., Ekman M.R., Nieminen M.S., Mäkelä P.H., Huttunen J.K., Valtonen V.* Serological evidence of an association of a novel *Chlamydia*, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction // *Lancet.* – 1988. – V. 2, No 8618. – P. 983–986.
 15. *Dodet B., Plotkin S.A.* Proceedings of an International Symposium on Infection and Atherosclerosis. Les Pensieres, Veyrier-du-Lac, France, December 6–9, 1998 // *Am. Heart J.* – 1999. – V. 138, No 5, Pt 2. – P. S417–S560.
 16. *Taylor C.* Workshop on Emerging Issues in Microbial Infections and Cardiovascular Diseases, Bethesda, MD, October 29–30, 1998 // *NIAID Council News* – V. 8. – P. 5.
 17. *Hoymans V.Y., Bosmans J.M., Ieven M., Vrints C.J.* *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis // *Acta Chir. Belg.* – 2002. – V. 102, No 5. – P. 317–322.
 18. *Mussa F.F., Chai H., Wang X., Yao Q., Lumsden A.B., Chen C.* *Chlamydia pneumoniae* and vascular disease: an update // *J. Vasc. Surg.* – 2006. – V. 43, No 6. – P. 1301–1307.
 19. *Ngeh J., Anand V., Gupta S.* *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis – what we know and what we don't // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2002. – V. 8, No 1. – P. 2–13.
 20. *Wong Y.-K., Gallagher P.J., Ward M.E.* *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis // *Heart.* – 1999. – V. 81. – P. 232–238.
 21. *Franceschi F., Leo D., Fini L., Santoliquido A., Flore R., Tondi P., Roccarina D., Nista E.C., Cazzato A.I., Lupascu A., Pola P., Silveri N.G., Gasbarrini G., Gasbarrini A.* *Helicobacter pylori* infection and ischaemic heart disease: an overview of the general literature // *Dig. Liver Dis.* – 2005. – V. 37, No 5. – P. 301–308.
 22. *Rota S., Rota S.* *Mycobacterium tuberculosis* complex in atherosclerosis // *Acta Med. Okayama.* – 2005. – V. 59, No 6. – P. 247–251.
 23. *Demmer R.T., Desvarieux M.* Periodontal infections and cardiovascular disease: The heart of the matter // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2006. – V. 137. – P. 14S–20S.
 24. *Meurman J.H., Sanz M., Janket S.J.* Oral health, atherosclerosis, and cardiovascular disease // *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* – 2004. – V. 15, No 6. – P. 403–413.
 25. *Bruggeman C.A.* Does cytomegalovirus play a role in atherosclerosis? // *Herpes.* – 2000. – V. 7, No 2. – P. 51–54.
 26. *Reinhardt B., Minisini R., Mertens T.* Opinion article: cytomegalovirus is a risk factor in atherogenesis // *Herpes.* – 2002. – V. 9, No 1. – P. 21–23.

27. *Grahame-Clarke C.* Human cytomegalovirus, endothelial function and atherosclerosis // *Herpes*. – 2005. – V. 12, No 2. – P. 42–45.
28. *Schlitt A., Blankenberg S., Weise K., Gärtner B.C., Mehrer T., Peetz D., Meyer J., Darius H., Rupprecht H.J.* Herpesvirus DNA (Epstein-Barr virus, herpes simplex virus, cytomegalovirus) in circulating monocytes of patients with coronary artery disease // *Acta Cardiol*. – 2005. – V. 60, No 6. – P. 605–610.
29. *Воробьев А.А., Абакумова Ю.В.* Роль вирусно-герпетической инфекции в развитии атеросклероза: клинические, вирусологические, иммунологические доказательства // *Вестн. Рос. акад. мед. наук*. – 2003. – № 4. – С. 3–10.
30. *Visser M.R., Vercellotti G.M.* Herpes simplex virus and atherosclerosis // *Eur. Heart J.* – 1993. – V. 14, Suppl. K. – P. 39–42.
31. *Kotronias D., Kapranos N.* Herpes simplex virus as a determinant risk factor for coronary artery atherosclerosis and myocardial infarction // *In Vivo*. – 2005. – V. 19, No 2. – P. 351–357.
32. *Morre S.A., Stooker W., Lagrand W.K., van den Brule A.J.C., Niessen H.W.M.* Microorganisms in the aetiology of atherosclerosis // *J. Clin. Pathol.* – 2000. – V. 53, No 9. – P. 647–654.
33. *Roivainen M.* Enteroviruses and myocardial infarction // *Am. Heart J.* – 1999. – V. 138, No 5, Pt 2. – P. S479–S483.
34. *Bilora F., Rinaldi R., Boccioletti V., Petrobelli F., Girolami A.* Chronic viral hepatitis: a prospective factor against atherosclerosis. A study with echo-color Doppler of the carotid and femoral arteries and the abdominal aorta // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2002. – V. 26, No 11. – P. 1001–1004.
35. *Cainelli F., Concia E., Vento S.* Hepatitis A virus infection and atherosclerosis // *J. Infect. Dis.* – 2001. – V. 184, No 3. – P. 390–391.
36. *Zhu J., Quyyumi A.A., Norman J.E., et al.* The possible role of hepatitis A virus in the pathogenesis of atherosclerosis // *J. Infect. Dis.* – 2000. – V. 182, No 6. – P. 1583–1587.
37. *Ishizaka N., Ishizaka Y., Takahashi E., Toda Ei E., Hashimoto H., Ohno M., Nagai R., Yamakado M.* Increased prevalence of carotid atherosclerosis in hepatitis B virus carriers // *Circulation*. – 2002. – V. 105, No 9. – P. 1028–1030.
38. *Volzke H., Robinson D.M., Kleine V., Deutscher R., Hoffmann W., Ludemann J., Schminke U., Kessler C., John U.* Hepatic steatosis is associated with an increased risk of carotid atherosclerosis // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – V. 11, No 12. – P. 1848–1853.
39. *Volzke H., Schwahn C., Wolff B., et al.* Hepatitis B and C virus infection and the risk of atherosclerosis in a general population // *Atherosclerosis*. – 2004. – V. 174, No 1. – P. 99–103.
40. *Fukui M., Kitagawa Y., Nakamura N., Yoshikawa T.* Hepatitis C virus and atherosclerosis in patients with type 2 diabetes // *JAMA*. – 2003. – V. 289, No 10. – P. 1245–1246.
41. *Arcari C.M., Nelson K.E., Netski D.M., Nieto F.J., Gaydos C.A.* No association between hepatitis C virus seropositivity and acute myocardial infarction // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – V. 43, No 6. – P. e53–e56.
42. *Sawayama Y., Okada K., Maeda S., Ohnishi H., Furusyo N., Hayashi J.* Both hepatitis C virus and *Chlamydia pneumoniae* infection are related to the progression of carotid atherosclerosis in patients undergoing lipid lowering therapy // *Fukuoka Igaku Zasshi*. – 2006. – V. 97, No 8. – P. 245–255.
43. *Madjid M., Aboshady I., Awan I., Litovsky S., Casscells S.W.* Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship? // *Tex. Heart Inst. J.* – 2004. – V. 31, No 1. – P. 4–13.

44. *Stassen F.R., Vainas T., Bruggeman C.A.* Infection and atherosclerosis. An alternative view on an outdated hypothesis // *Pharmacol. Rep.* – 2008. – V. 60. – P. 85–92.
45. *Saikku P., Leinonen M., Tenkanen L., Linnanmäki E., Ekman M.R., Manninen V., Mänttari M., Frick M.H., Huttunen J.K.* Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study // *Ann. Intern. Med.* – 1992. – V. 116. – P. 273–278.
46. *Saikku P.* *Chlamydia pneumoniae* infection as a risk factor in acute myocardial infarction // *Eur. Heart J.* – 1993. – V. 14. – P. 62–65.
47. *Linnanmäki E., Leinonen M., Mattila K., Nieminen M.S., Valtonen V., Saikku P.* *Chlamydia pneumoniae*-specific circulating immune complexes in patients with chronic heart disease // *Circulation.* – 1993. – V. 87. – P. 1130–1134.
48. *Campbell L.A., O'Brien E.R., Cappuccio A.L., Kuo C.C., Wang S.P., Stewart D., Patton D.L., Cummings P.K., Grayston J.T.* Detection of *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) in human coronary atherectomy tissue // *J. Infect. Dis.* – 1996. – V. 172. – P. 585–588.
49. *Grayston J.T.* Infections caused by *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR // *Clin. Infect. Dis.* – 1992. – V. 15. – P. 757–763.
50. *Grayston J.T., Kuo C.C., Coulson A.S., Campbell L.A., Lawrence R.D., Lee M.J., Strandness E.D., Wang S.P.* *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) in atherosclerosis of the carotid artery // *Circulation.* – 1995. – V. 92. – P. 3397–3400.
51. *Kuo C.C., Grayston J.T., Campbell L.A., Goo Y.A., Wissler R.W., Benditt E.P.* *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) in coronary arteries of young adults (15–34 years old) // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995. – V. 92, No 15. – P. 6911–6914.
52. *Shor A., Kuo C.C., Patton D.L.* Detection of *Chlamydia pneumoniae* in coronary arterial fatty streaks and atheromatous plaques // *S. Afr. Med. J.* – 1992. – V. 82. – P. 158–161.
53. *Kuo C.C., Gown A.M., Benditt E.P., Grayston J.T.* Detection of *Chlamydia pneumoniae* in aortic lesions of atherosclerosis by immunocytochemical stain // *Arterioscler. Thromb.* – 1993. – V. 13. – P. 1501–1504.
54. *Kuo C.C., Shor A., Campbell L.A., Fukushi H., Patton D.L., Grayston J.T.* Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic lesions of coronary arteries // *J. Infect. Dis.* – 1993. – V. 167, No 4. – P. 841–849.
55. *Melnick S.L., Shahar E., Folsom A.R., Grayston J.T., Sorlie P.D., Wang S.P., Szklo M.* Past infection by *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR and asymptomatic carotid atherosclerosis // *Am. J. Med.* – 1993. – V. 95, No 5. – P. 499–504.
56. *Blasi F., Denti F., Erba M., Cosentini R., Raccanelli R., Rinaldi A., Fagetti L., Esposito G., Ruberti U., Allegra L.* Detection of *Chlamydia pneumoniae* but not *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques of aortic aneurysms // *J. Clin. Microbiol.* – 1996. – V. 34. – P. 2766–2769.
57. *Muhlestein J.B., Hammond E.H., Carlquist J.F., Radicke E., Thomson M.J., Karagounis L.A., Woods M.L., Anderson J.L.* Increased incidence of *Chlamydia* species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – V. 27, No 7. – P. 1555–1561.
58. *Jackson L.A., Campbell L.A., Kuo C.C., Rodriguez D.I., Lee A., Grayston J.T.* Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from a carotid endarterectomy specimen // *J. Infect. Dis.* – 1997. – V. 176. – P. 292–295.
59. *Juvonen J., Juvonen T., Laurila A., Alakärppä H., Lounatmaa K., Surcel H.M., Leinonen M., Kairaluoma M.I., Saikku P.* Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in the walls of abdominal aortic aneurysms // *J. Vasc. Surg.* – 1997. – V. 25, No 3. – P. 499–505.
60. *Kuo C.C., Coulson A.S., Campbell L.A., Cappuccio A.L., Lawrence R.D., Wang S.P., Grayston J.T.* Detection of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic plaques in the walls

- of arteries of lower extremities from patients undergoing bypass operation for arterial obstruction // *J. Vasc. Surg.* – 1997. – V. 26. – P. 29–31.
61. Maass M., Krause E., Engel P.M., Krüger S. Endovascular presence of *Chlamydia pneumoniae* in patients with hemodynamically effective carotid artery stenosis // *Angiology.* – 1997. – V. 48, No 8. – P. 699–706.
 62. Davidson M., Kuo C.C., Middaugh J.P., Campbell L.A., Wang S.P., Newman W.P. 3rd, Finley J.C., Grayston J.T. Confirmed previous infection with *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) and its presence in early coronary atherosclerosis // *Circulation.* – 1998. – V. 98, No 7. – P. 628–633.
 63. Molestina R.E., Dean D., Miller R.D., Ramirez J.A., Summersgill J.T. Characterization of a strain of *Chlamydia pneumoniae* isolated from a coronary atheroma by analysis of the *omp1* gene and biological activity in human endothelial cells // *Infect. Immun.* – 1998. – V. 66, No 4. – P. 1370–1376.
 64. Maass M., Bartels C., Engel P.M., Mamat U., Sievers H.H. Endovascular presence of viable *Chlamydia pneumoniae* is a common phenomenon in coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – V. 31, No 4. – P. 827–832.
 65. Ramirez J.A. Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from the coronary artery of a patient with coronary atherosclerosis // *Ann. Intern. Med.* – 1996. – V. 125, No 12. – P. 979–982.
 66. Shor A., Phillips J.I., Ong G., Thomas B.J., Taylor-Robinson D. *Chlamydia pneumoniae* in atheroma: consideration of criteria for causality // *J. Clin. Pathol.* – 1998. – V. 51, No 11. – P. 812–817.
 67. Nyström-Rosander C., Thelin S., Hjelm E., Lindquist O., Pålsson C., Friman G. High incidence of *Chlamydia pneumoniae* in sclerotic heart valves of patients undergoing aortic valve replacement // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1997. – V. 29, No 4. – P. 361–365.
 68. Jackson L.A., Campbell L.A., Kuo C.C., Rodriguez D.I., Lee A., Grayston J.T. Isolation of *Chlamydia pneumoniae* TWAR from a carotid plaque specimen obtained by endarterectomy // *J. Infect. Dis.* – 1997. – V. 176. – P. 292–295.
 69. Weiss S.M., Roblin P.M., Gaydos C.A., Cummings P., Patton D.L., Schulhoff N., Shani J., Frankel R., Penney K., Quinn T.C., Hammerschlag M.R., Schachter J. Failure to detect *Chlamydia pneumoniae* in coronary atheromas of patients undergoing atherectomy // *J. Infect. Dis.* – 1996. – V. 173, No 4. – P. 957–962.
 70. Paget C.J., Wolk S.W., Whitehouse W.M., Erlandson E.E., Lampman R.M., Schaldenbrand J., Fry W.J. Incidence and pathophysiologic significance of infected carotid artery plaque // *Ann. Vasc. Surg.* – 1997. – V. 11. – P. 129–132.
 71. Paterson D.L., Hall J., Rasmussen S.J., Timms P. Failure to detect *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic plaques of Australian patients // *Pathology.* – 1998. – V. 30. – P. 169–172.
 72. Andreasen J.J., Farholt S., Jensen J.S. Failure to detect *Chlamydia pneumoniae* in calcific and degenerative arteriosclerotic aortic valves excised during open heart surgery // *APMIS.* – 1998. – V. 106. – P. 717–720.
 73. Нге Дж., Гунта С. *Chlamydia pneumoniae* и атеросклероз: совпадение или закономерная связь? // *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.* – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 104–111.
 74. Jackson L.A., Campbell L.A., Schmidt R.A., Kuo C.C., Cappuccio A.L., Lee M.J., Grayston J.T. Specificity of detection of *Chlamydia pneumoniae* in cardiovascular atheroma: evaluation of the innocent bystander hypothesis. // *Am. J. Pathol.* – 1997. – V. 150, No 5. – P. 1785–1790.
 75. Bozovich G.E., Gurfinkel E.P. *Chlamydia pneumoniae*: more than a bystander in acute coronary syndromes // *Br. J. Cardiol.* – 1998. – V. 5. – P. 84–90.

76. Moazed T.C., Kuo C.C., Grayston J.T., Campbell L.A. An experimental model of *Chlamydia pneumoniae* infection // Am. J. Pathol. – 1996. – V. 148. – P. 667–676.
77. Laitinen K., Laurila A., Pyhala L., et al. *Chlamydia pneumoniae* infection induces inflammatory changes in the aortas of rabbits // Infect. Immun. – 1997. – V. 65. – P. 4832–4835.
78. Kaukoranta-Tolvanen S.S., Laitinen K., Saikku P., Leinonen M. *Chlamydia pneumoniae* multiplies in human endothelial cells *in vitro* // Microb. Pathog. – 1994. – V. 16. – P. 313–319.
79. Godzik K., O'Brien E., Wang S.K., Kuo C.C. *In vitro* susceptibility of human vascular wall cells to infection with *Chlamydia pneumoniae* // J. Clin. Microb. – 1995. – V. 33. – P. 2411–2414.
80. Gaydos C.A., Summersgill J.T., Sahney N.N., Ramirez J.A., Quinn T.C. Replication of *Chlamydia pneumoniae in vitro* in human macrophages, endothelial cells, and aortic artery smooth muscle cells // Infect. Immun. – 1996. – V. 64. – P. 1614–1620.
81. Moazed T.C., Kuo C.C., Grayston J.T., Campbell L.A. Evidence of systemic dissemination of *Chlamydia pneumoniae* via macrophages in the mouse // J. Infect. Dis. – 1998. – V. 177. – P. 1322–1325.
82. Kaukoranta-Tolvanen S.S., Ronni T., Leinonen M., Saikku P., Laitinen K. Expression of adhesion molecules on endothelial cells stimulated by *Chlamydia pneumoniae* // Microb. Pathog. – 1996. – V. 21. – P. 407–411.
83. Kaukoranta-Tolvanen S.S., Teppo A.M., Laitinen K., Saikku P., Linnavuori K., Leinonen M. Growth of *Chlamydia pneumoniae* in cultured human peripheral blood mononuclear cells and induction of a cytokine response // Microb. Pathog. – 1996. – V. 21. – P. 215–221.
84. Halme S., Syrjälä H., Bloigu A., Saikku P., Leinonen M., Airaksinen J., Surcel H.M. Lymphocyte responses to *Chlamydia* antigens in patients with coronary heart disease // Eur. Heart. J. – 1997. – V. 18. – P. 1095–1101.
85. Saikku P. *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis – an update // Scand. J. Infect. Dis. Suppl. – 1997. – V. 104. – P. 53–56.
86. Kalayoglu M.V., Byrne G.I. Induction of macrophage foam cell formation by *Chlamydia pneumoniae* // J. Infect. Dis. – 1998. – V. 177. – P. 725–729.
87. Molestina R.E., Miller R.D., Ramirez J.A., Summersgill J.T. Infection of human endothelial cells with *Chlamydia pneumoniae* stimulates transendothelial migration of neutrophils and monocytes // Infect. Immun. – 1999. – V. 67. – P. 1323–1330.
88. Coombes B.K., Mahony J.B. *Chlamydia pneumoniae* infection of human endothelial cells induces proliferation of smooth muscle cells via an endothelial cell-derived soluble factor(s) // Infect. Immun. – 1999. – V. 67. – P. 2909–2915.
89. Fryer R.H., Schwobe E.P., Woods M.L., Rodgers G.M. *Chlamydia* species infect human vascular endothelial cells and induce procoagulant activity // J. Investig. Med. – 1997. – V. 45. – P. 168–174.
90. Dechend R., Maass M., Gieffers J., Dietz R., Scheidereit C., Leutz A., Gulba D.C. *Chlamydia pneumoniae* infection of vascular smooth muscle and endothelial cells activates NF-kappaB and induces tissue factor and PAI-1 expression: a potential link to accelerated arteriosclerosis // Circulation. – 1999. – V. 100. – P. 1369–1373.
91. Kol A., Sukhova G.K., Lichtman A.H., Libby P. Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase expression // Circulation. – 1998. – V. 98. – P. 300–307.
92. George J., Greenberg S., Barshack I., Goldberg I., Keren G., Roth A. Immunity to heat shock protein 65 – an additional determinant in intimal thickening // Atherosclerosis. – 2003. – V. 168, No 1. – P. 33–38.

93. *Mayr M., Kiechl S., Williet J., Wick G., Xu Q.* Associations of antibodies to *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* and cytomegalovirus with immune reactions to heat shock protein 60 and carotid and femoral atherosclerosis // *Circulation*. – 2000. – V. 102, No 8. – P. 833–839.
94. *Perschinka H., Mayr M., Millonig G., Mayerl C., van der Zee R., Morrison S.G., Morrison R.P., Xu Q., Wick G.* Cross-reactive B-cell epitopes of microbial and human heat shock protein 60/65 in atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – V. 23, No 6. – P. 1060–1065.
95. *Gupta S., Leatham E.W., Carrington D., Mendall M.A., Kaski J.C., Camm A.J.* Elevated *Chlamydia pneumoniae* antibodies, cardiovascular events and azithromycin in male survivors of myocardial infarction // *Circulation*. – 1997. – V. 96. – P. 404–407.
96. *Laurila A., Bloigu A., Näyhä S., Hassi J., Leinonen M., Saikku P.* Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection is associated with serum lipid profile known to be a risk factor for atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – V. 17. – P. 2910–2913.
97. *Ватутин Н.Т., Чупина В.А.* Инфекция как фактор развития атеросклероза и его осложнений // *Кардиология*. – 2000. – № 2. – С. 67–71.
98. *Paton P., Tabib A., Loire R., Tete R.* Coronary lesions and immunodeficiency virus infection // *Res. Virol.* – 1993. – V. 144. – P. 225–231.
99. *Csonka E., Bayer P.I., Büki K., Várady G.* Influence of the measles virus on the proliferation and protein synthesis of aortic endothelial and smooth muscle cells // *Acta Microbiol. Hung.* – 1990. – V. 37. – P. 193–200.
100. *Melnick J.L., Petrie B.L., Dreesman G.R., Burek J., McCollum C.H., DeBakey M.E.* Cytomegalovirus antigen within human arterial smooth muscle cells // *Lancet*. – 1983. – V. 17, No 2. – P. 644–647.
101. *Hendrix M.G., Dormans P.H., Kitslaar P., Bosman F., Bruggeman C.A.* The presence of cytomegalovirus nucleic acids in arterial walls of atherosclerotic and nonatherosclerotic patients // *Am. J. Pathol.* – 1989. – V. 134. – P. 1151–1157.
102. *Hendrix M.G., Salimans M.M., van Boven C.P., Bruggeman C.A.* High prevalence of latently present cytomegalovirus in arterial walls of patients suffering from grade III atherosclerosis // *Am. J. Pathol.* – 1990. – V. 136. – P. 23–28.
103. *Melnick J.L., Hu C., Burek J., Adam E., DeBakey M.E.* Cytomegalovirus DNA in arterial walls of patients with atherosclerosis // *J. Med. Virol.* – 1994. – V. 42, No 2. – P. 170–174.
104. *Berencsi K., Endresz V., Klurfeld D., Kari L., Kritchevsky D., Gonczol E.* Early atherosclerotic plaques in the aorta following cytomegalovirus infection of mice // *Cell Adhes. Commun.* – 1998. – V. 5. – P. 39–47.
105. *Danesh J., Collins R., Peto R.* Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? // *Lancet*. – 1997. – 350. – P. 430–436.
106. *Ridker P.M., Hennekens C.H., Stampfer M.J., Wang F.* Prospective study of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and the risk of future myocardial infarction and stroke // *Circulation*. – 1998. – V. 98. – P. 2796–2799.
107. *Epstein S.E.* The multiple mechanisms by which infection may contribute to atherosclerosis development and course // *Circ. Res.* – 2002. – V. 90, No 1. – P. 2–4.
108. *Streblow D.N., Soderberg-Naucler C., Vieira J., Smith P., Wakabayashi E., Ruchti F., Mattison K., Altschuler Y., Nelson J.A.* The human cytomegalovirus chemokine receptor US28 mediates vascular smooth muscle cell migration // *Cell*. – 1999. – V. 99. – P. 511–520.
109. *Epstein S.E., Zhou Y.F., Zhu J.* Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms // *Circulation*. – 1999. – V. 100, No 4. – P. e20–e28.

110. *Vercellotti G.* Infectious agents that play a role in atherosclerosis and vasculopathies. What are they? What do we do about them? // *Can. J. Cardiol.* – 1999. – Suppl. B. – P. 13b–15b.
111. *Zhou Y.F., Guetta E., Yu Z.X., Finkel T., Epstein S.E.* Human cytomegalovirus increases modified low density lipoprotein uptake and scavenger receptor mRNA expression in vascular smooth muscle cells // *J. Clin. Invest.* – 1996. – V. 98. – P. 2129–2138.
112. *Zhu J., Quyyumi A.A., Norman J.E., et al.* Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – V. 85, No 2. – P. 140–146.
113. *Kiechl S., Egger G., Mayr M., Wiedermann C.J., Bonora E., Oberhollenzer F., Muggeo M., Xu Q., Wick G., Poewe W., Willeit J.* Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: Prospective studies result from a large population study // *Circulation.* – 2001. – V. 103. – P. 1064–1070.
114. *Auer J.W., Berent R., Weber T., Eber B.* Immunopathogenesis of atherosclerosis (Response) // *Circulation.* – 2002. – V. 105, No 10. – P. 64.
115. *Espinola-Klein C., Rupprecht H.J., Blankenberg S., Bickel C., Kopp H., Rippin G., Victor A., Hafner G., Schlumberger W., Meyer J.* Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis // *Circulation.* – 2002. – V. 105, No 1. – P. 15–21.
116. *Prasad A., Zhu J., Halcox J.P., Waclawiw M.A., Epstein S.E., Quyyumi A.A.* Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction // *Circulation.* – 2002. – V. 106, No 2. – P. 184–190.
117. *Zebrack J.S., Anderson J.L.* The role of inflammation and infection in the pathogenesis and evolution of coronary artery disease // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2002. – V. 4, No 4. – P. 278–288.
118. *Nicholson A.C., Hajjar D.R.* Herpesviruses and thrombosis: activation of coagulation on the endothelium // *Clin. Chim. Acta.* – 1999. – V. 286, No 1–2. – P. 23–29.
119. *Folk R.L.* SEM imaging of bacteria and nanobacteria in carbonate sediments and rocks // *J. Sediment Petrol.* – 1993. – V. 63. – P. 990.
120. *McKay D.S., Gibson E.K., Thomas-Keprta K.L., Vali H., Romanek C.S., Clemett S.J., Chillier X.D.F., Maechling C.R., Zare R.N.* Search for past life on Mars: possible relic biogenic activity in Martian meteorite ALH84001 // *Science.* – 1996. – V. 273. – P. 924–930.
121. *Kajander E.O., Kuronen I., Akerman K., Pelttari A., Ciftcioglu N.* Nanobacteria from blood, the smallest culturable autonomously replicating agent of Earth // *SPIE Proc.* – 1997. – V. 3111. – P. 420–428.
122. *Kajander E.O., Ciftcioglu N.* Nanobacteria: an alternative mechanism for pathogenic intra- and extracellular calcification and stone formation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – V. 95. – P. 8274–8279.
123. *Ciftcioglu N., Björklund M., Kuorikoski K., Bergström K., Kajander E.O.* Nanobacteria: an infectious cause for kidney stone formation // *Kidney Int.* – 1999. – V. 56. – P. 1893–1898.
124. *Wang L., Shen W., Wen J., An X., Cao L., Wang B.* An animal model of black pigment gallstones caused by nanobacteria // *Dig. Dis. So.* – 2006. – V. 51. – P. 1126–1132.
125. *Hjelle J.T., Miller-Hjelle M.A., Poxton I.R., Kajander E.O., Ciftcioglu N., Jones M.L., Caughey R.C., Brown R., Millikin P.D., Darras F.S.* Endotoxin and nanobacteria in polycystic kidney disease // *Kidney Int.* – 2000. – V. 57. – P. 2360–2374.
126. *Tsurumoto T., Matsumoto T., Yonekura A., Shindo H.* Nanobacteria like particles in human arthritic synovial fluids // *J. Proteome. Res.* – 2006. – V. 5. – P. 1276–1278.

127. *Sommer A.P., Milankovits M., Mester A.R.* Nanobacteria, HIV and magic bullets: update of perspectives 2005 // *Chemotherapy*. – 2006. – V. 52. – P. 95–97.
128. *Hudelist G., Singer C.F., Kubista E., Manavi M., Mueller R., Pischinger K., Czerwenka K.* Presence of nanobacteria in psammoma bodies of ovarian cancer: evidence for pathogenetic role in intratumoral biomineralization // *Histopathology*. – 2004. – V. 45. – P. 633–637.
129. *Zhou H.D., Li G.Y., Yang Y.X., Li X.L., Sheng S.R., Zhang W.L., Zhao J.* Intracellular colocalization of SPLUNC1 protein with nanobacteria in nasopharyngeal carcinoma epithelia HNE1 cells depended on the bactericidal permeability increasing protein domain // *Mol. Immunol.* – 2006. – V. 43. – P. 1864–1871.
130. *Kajander E.O., Liesi P., Ciftcioglu N.* Virus and virus-like agents in diseases // *Second Karger Symposium / Eds. R.M. Zinkernagel, W. Stauffacher*. – Basel, 1993. – P. 41–45.
131. *Shoskes D.A., Thomas K.D., Gomez E.* Anti-nanobacterial therapy in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and prostatic stones: preliminary experience // *J. Urol.* – 2005. – V. 173. – P. 474–477.
132. *Miller V.M., Rodgers G., Charlesworth J.A., Kirkland B., Severson S.R., Rasmussen T.E., Yagubyan M., Rodgers J.C., Cockerill F.R. 3rd, Folk R.L., Rzewuska-Lech E., Kumar V., Farrell-Baril G., Lieske J.C.* Evidence of nanobacterial-like structures in calcified human arteries and cardiac valves // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2004. – V. 287, No 3. – P. H1115–H1124.
133. *Cisar J.O., Xu D.Q., Thompson J., Swaim W., Hu L., Kopecko D.J.* An alternative interpretation of nanobacteria-induced biomineralization // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2000. – V. 97. – P. 11511–11515.
134. *Kajander E.O.* Nanobacteria – propagating calcifying nanoparticles // *Lett. Appl. Microbiol.* – 2006. – V. 42, No 6. – P. 549–552.
135. *Jelic T.M., Malas A.M., Groves S.S., Jin B., Mellen P.F., Osborne G., Roque R., Rosenkrance J.G., Chang H.H.* Nanobacteria-caused mitral valve calciphylaxis in a man with diabetic renal failure // *South Med. J.* – 2004. – V. 97. – P. 194–198.
136. *Puskas L.G., Tizslavicz L., Razga Z., Torday L.L., Krenacs T., Papp J.G.* Detection of nanobacteria-like particles in human atherosclerotic plaques // *Acta Biol. Hung.* – 2005. – V. 56. – P. 233–245.
137. *Bratos-Perez M.A., Sanchez P.L., de Cruz S.G., Villacorta E., Palacios I.F., Fernandez-Fernandez J.M., Stefano S.D., Orduna-Domingo A., Carrascal Y., Mota P., Martin-Luengo C., Bermejo J., San Roman J.A., Rodriguez-Torres A., Fernandez-Aviles F.* Association between self-replicating calcifying nanoparticles and aortic stenosis: a possible link to valve calcification // *Eur. Heart. J.* – 2008. – V. 29. – P. 371–376.
138. *Абдулянов В.А., Галиуллина Л.Ф., Галявич А.С., Изотов В.Г., Мамин Г.В., Орлинский С.Б., Родионов А.А., Салахов М.Х., Силкин Н.И., Ситдикова Л.М., Хайруллин Р.Н., Чельшев Ю.С.* Стационарный и импульсный высокочастотный ЭПР кальцифицированной атеросклеротической бляшки // *Письма в ЖЭТФ*. – 2008. – Т. 88, Вып. 1. – С. 75–79.
139. *Urbano P., Urbano F.* Nanobacteria: facts or fancies // *PLoS Pathog.* – 2007. – V. 3, No 5. – P. e55.
140. *Maniloff J., Neilson K.H., Psenner R., Loferer M., Folk R.L.* Nanobacteria: size limits and evidence // *Science*. – 1997. – V. 276, No 5320. – P. 1773–1776.
141. *Martel J., Young J.D.-E.* Purported nanobacteria in human blood as calcium carbonate nanoparticles // *PNAS* – 2008. – V. 105, No 14. – P. 5549–5554.
142. *Raoult D., Drancourt M., Azza S., Nappes C., Guieu R., Rolain J.-M., Fourquet P., Campagna B., La Scola B., Mege J.-L., Mansuelle P., Lechevalier E., Berland Y., Gor-*

- vel J.-P., Renesto P.* Nanobacteria are mineralo fetuin complexes // *PLoS Pathog.* – 2008. – V. 4, No 2. – P. e41.
143. *Schinke T., Amendt C., Trindl A., Pöschke O., Müller-Esterl W., Jahn-Dechent W.* The serum protein alpha2-HS glycoprotein/fetuin inhibits apatite formation *in vitro* and in mineralizing calvaria cells. A possible role in mineralization and calcium homeostasis // *J. Biol. Chem.* – 1996. – V. 271. – P. 20789–20796.
144. *Reynolds J.L., Skepper J.N., McNair R., Kasama T., Gupta K., Weissberg P.L., Jahn-Dechent W., Shanahan C.M.* Multifunctional roles for serum protein fetuin-A in inhibition of human vascular smooth muscle cell calcification // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – V. 16. – P. 2920–2930.

Поступила в редакцию
12.01.10

Яруллина Дина Рашидовна – кандидат биологических наук, инженер кафедры микробиологии Казанского государственного университета.

E-mail: kasfes@gmail.com

Ильинская Ольга Николаевна – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии Казанского государственного университета.

E-mail: Olga.Ilinskaya@ksu.ru

Силкин Николай Иванович – доктор физико-математических наук, профессор кафедры квантовой электроники и радиоспектроскопии Казанского государственного университета.

E-mail: Nikolai.Silkin@ksu.ru

Салахов Мякзюм Халимуллович – доктор физико-математических наук, ректор, заведующий кафедрой оптики и нанофотоники Казанского государственного университета.

E-mail: Myakzyum.Salakhov@ksu.ru

Хайруллин Рустем Наилевич – кандидат медицинских наук, хирург-кардиолог, директор Межрегионального клинико-диагностического центра (МКДЦ), г. Казань.

E-mail: acdc@yandex.ru