

РАЗДЕЛ 4 РЕЦЕНЗИИ И ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ВИРУСЕМИЯ И АТЕРОСКЛЕРОЗ

СЕВРЮГИНА Г.А., ХРАМОВА И.В. ., ВАНЬКОВ В.А

HERPETIC VIREMIA AND ENDOTHELIUM DYSFUNCTION (LITERATURE REVIEW)

SEVRYUGINA G.A., KHRAMOVA I.V., VANKOV V.A

Научно-исследовательская лаборатория по проблемам морфологии (руководитель – профессор И.И.Марков) медицинского университета «Реавиз».

В обзоре литературы обсуждаются результаты морфологических, биохимических, вирусологических исследований о влиянии герпетической инфекции на эндотелий макро – и микрососудов лабораторных животных и человека. Накопленные данные свидетельствуют о существовании причинно-следственной связи вирусных агентов и формированием атеросклеротических бляшек в аорте и артериях мышечного типа.

Ключевые слова: герпетическая инфекция, атеросклероз, аорта.

The literature review discusses the results of morphological, biochemical, and virological studies of the influence of herpetic infection on the endothelium of macro- and microvessels in laboratory animals and in humans. The obtained data suggest the cause-effect relation between virus agents and atherosclerotic plaque formation in the aorta and muscular arteries.

Key words: herpetic infection, atherosclerosis, aorta

1.1. Современные представления о механизмах повреждения эндотелия.

Более 80 лет назад Н.Н.Аничков [1] выдвинул «инфильтрационную» гипотезу, объясняющую главные черты морфогенеза атеросклероза, и «комбинационную» гипотезу, объясняющую основные особенности его патогенеза. Важную роль в этих гипотезах отводилась и, отводится до настоящего времени, холестерину как ключевому фактору в становлении и развитии атеросклеротических поражений артерий [2 - 5].

В последние годы происходит переоценка ключевых положений патогенеза атеросклероза с позиций иммунного воспаления в сосудистой стенке [6 - 8]. Этому процессу способствует по меньшей мере три известных события: 1) уста-

новление факта, что модифицированные в результате перекисного окисления липопротеиды низкой плотности (м ЛПНП), образующиеся в крови и в сосудистой стенке, в первую очередь ответственны за формирование атеросклеротических поражений артерий [9]; 2) обнаружение при атеросклерозе в крови и особенно в сосудистой стенке аутоиммунных комплексов, включающих м ЛПНП в качестве антигена [10]; 3) изучение изменений клеточного состава в очагах атерогенеза с анализом медиаторов воспаления [11 - 14]. Первым барьером на пути проникновения липопротеидов из плазмы крови в стенку артерий является эндотелий [15]. При этом неспецифический (низкоаффинный адсорбционный) эндоцитоз ЛПНП приобретает решающее значение [16]. Электронномикроскопические радиоавтографы, полученные после внутривенного введения животным 125J – ЛПНП, показывают, что формирующиеся вдоль плазматической мембраны неповреждённых эндотелиоцитов неоканализованные везикулы, содержащие ЛПНП сливаются между собой, образуя крупные везикулярные структуры, переносящие ЛПНП к базальной мембране и далее в субэндотелиальный слой интимы [7]. Крайней степенью активации неспецифического эндоцитоза является заполнение эндотелиоцитов везикулами, содержащими ЛПНП, с образованием внутриклеточных каналов за счёт слившихся между собой эндоцитозных везикул и расширением межэндотелиальных пространств [13].

Однако является ли физиологичным подобный механизм поступления ЛПНП в стенку артерий? Или они поступают в неё только через повреждённый эндотелий? Ведь при активированном неспецифическом эндоцитозе формируется прямой контакт между плазмой крови и субэндотелиальным слоем интимы, который приводит не только к отложению значительного количества ЛПНП в стенке артерии, но и к её серозно-фибринозному отёку с фиксацией белковых компонентов плазмы крови [8, 17, 18].

По данным В.А. Нагорнева [15], только после накопления в сосудистой стенке ЛПНП развива-

ется её защитно-приспособительная реакция при участии эндотелия. Это связано с тем, что сосудистая стенка не в состоянии сама удалить накопившиеся в ней ЛПНП, которые подверглись дальнейшей модификации и приобрели аутогенные свойства с образованием аутоиммунного ком-плекса *in situ* [10].

Центральное место при любом воспалении занимает адгезия на поверхности неповреждённого эндотелия лейкоцитов крови (моноцитов и лимфоцитов).

При этом оказалось, что адгезия негранулярных лейкоцитов наблюдается только над зоной скопления в интима артерий м ЛПНГ [18]. Т.е. в тех зонах, в которых эндотелиоциты продуцируют интерлейкин -1 β (Ja-8).

Таким образом, формирующиеся *in situ* в интима артерии м ЛПНП стимулируют продукцию ци-токинов моноцитами /макрофагами, эндотелиоцитами, гладкими миоцитами и Т - лимфоцитами [6, 19]. После адгезии моноциты и лимфоциты активно проникают в стенку артерий через межклеточные каналы неповреждённых эндотелиоцитов. Повреждение же эндотелиоцитов и локусы дезэндотелизации обнаруживаются в интима не ранее, чем через 3-4 недели после начала экспериментальной гиперхолестеринемии и это сочетается с повышением везикулярной транспортной функции эндотелиоцитов [18]. Считается, что в зоне атеросклеротических поражений артерий имеет место резкое снижение количества типичных эндотелиоцитов и замещение их гетерогенным эндотелием [12]. Иммунологические исследования с использованием моноклональных антител показали, что в атеросклеротических бляшках артерий человека основная часть пенистых клеток имеет моноцитарно-макрофагальную природу [18, 20]. Вместе с тем в зоне разрушения эндотелия над атеросклеротическими бляшками и в местах образования поверхностной атеромы адгезия моноцитов была незначительной. Это обстоятельство указывает на то, что, по-видимому, адгезия моноцитов происходит, прежде всего, в местах интенсивной секреции эндотелием моноцитарного хемотаксического фактора [18, 21]. Активированные моноциты затем мигрируют в интиму артерии и формируют межклеточные мостики, характерные для клеток, передающих информацию [12, 14, 22]. При этом отмечается чётко выраженная закономерность, связанная со стремлением группы клеток проникать в интиму артерий через одну и ту же микрону, оставляла «без внимания» обширные участки окружающей эндотелиальной поверхности [19, 23]. В интима артерий моноциты-макрофаги трансформируются в пенистые клетки. Это происходит при одномоментном «скевенджер»-обусловленном

связывании большого числа частиц липопротеидов в определённых зонах клеточной мембраны моноцитов-макрофагов [24]. Связывание частиц липопротеидов сопровождается инвагинацией плазматической мембраны моноцитов-макрофагов, с образованием окаймлённой эндоцитозной везикулы, которая не отшнуровывается, а формирует крупную кавеолу, в которой и накапливаются липопротеидные частицы. В одной кавеоле может быть сконцентрировано более 200 частиц ЛПНП [10]. Далее происходит отшнуровка таких структур и перемещение их вглубь цитоплазмы клетки.

Одна такая эндоцитозная структура может содержать более 700 частиц ЛПНП [8]. Учитывая, что каждая частица ЛПНП имеет молекулярную массу в среднем 2,5-10⁶, нетрудно представить какое количество ЛПНП и в их составе холестерина одномоментно может поступить в моноцит-макрофаг.

Нарушение проницаемости эндотелиального барьера и отложение в субэндотелиальном слое избыточного количества β - про - β - липопротеидов во многом обуславливают дальнейшее развитие атеросклеротического процесса вплоть до образования атеросклеротических бляшек [16]. Гиперхолестеремия на этапе, предшествующем появлению липидных пятен, сопровождается увеличением дефектов эндотелия: аргирофильных клеток, кратеров и стомат [25]. Так, на 21-е сутки эксперимента в сонной артерии кроликов число аргирофильных эндотелиоцитов увеличилось по сравнению с контролем ~ в 10 раз, кратеров ~ 9 раз, стомат ~ в 11 раз. Однако, к 30-й неделе эксперимента число дефектов в эндотелии экспериментальных животных резко уменьшилось и приблизилось к контрольным цифрам. Объяснения этому факту авторы не дают. По данным [26], атеросклероз при гиперхолестеремии у кроликов отличается от атеросклероза человека своей - статичностью и своим гистогенезом - при нём не наблюдается обызвествления и изъязвления атеросклеротических бляшек. Нет так же и тромбоза артерий. И что особенно важно, у кроликов при гиперхолестеринемии страдают различные органы: печень, кора надпочечников, тимус, селезёнка, почки. Поэтому J.Prior et al [26] считают, что не сходства между экспериментальным атеросклерозом у кроликов и атеросклерозом у людей.

Другие авторы [16, 27], отдают предпочтение изучению динамики повреждений эндотелия артерий в эксперименте. По их мнению, это позволяет избежать целый ряд артефактов, которые постоянно сопровождают растровую и трансмиссионную электронную микроскопию как секционного материала, так и биоптатов артерий. В норме на люминальной поверхности аорты и артерий можно наблюдать короткие, булавовидной

формы микроворсины и микровыросты, сконцентрированные над ядрами эндотелиоцитов [7]. Часто на безъядерной части эндотелиоцитов фиксируются единичные эритроциты, реже моноциты и лимфоциты.

В местах бифуркаций и отхождения боковых ветвей формируются «голубые зоны», интенсивно воспринимающий прижизненно введенный краситель - синий Эванса. В этих зонах отсутствует продолжительная складчатость, эндотелиоциты располагаются хаотично, а включение в них ЛПНП в 1,5 раза выше, чем в «белых» зонах [25].

В процессе развития гиперхолестеринемии в эксперименте микрорельеф эндотелиальной поверхности изменялся. Происходило очаговое сглаживание микроскладчатости эндотелиоцитов, их набухание, вследствие развития серозно-фибринозного отека субэндотелиального слоя и отложение ЛПНП [16]. Вблизи от зоны развития микродефектов эндотелия с образованием кратеров и обнажением субэндотелиального слоя на люминальной поверхности эндотелиоцитов формировалось большое число микроворсин. Этот процесс представляет собой начало качественной перестройки путей транспорта атерогенных ЛПНП в сосудистую стенку, обусловленную активацией неспецифического эндоцитоза [10, 28]. Набухание отдельных эндотелиоцитов было столь интенсивно, что происходила их десквамация и разрушение [10]. В этих зонах наблюдается адгезия тромбоцитов и моноцитов. В последующие сроки эксперимента (2-3 неделя) моноциты мигрируют через эндотелиальные промежутки в интиму. Кроме того, через кратеры эндотелия в интиму проникают неидентифицированные веретенообразные клетки вытянутой формы [16]. Моноциты, проникшие в интиму артерий, выполняют роль «scavenger» - механизма катаболизма ЛПНП, т.е. «клеток - мусорщиков» и трансформируются затем в пенистые клетки [7]. По данным других авторов [29], мононуклеарные клетки (моноциты и лимфоциты) обнаруживаются в интиме аорты уже у детей (4-16 лет) в виде небольших скоплений - до 5 - 10 клеток в одном поле зрения микроскопа при увеличении 200 раз. У лиц старше 17 лет мононуклеарные клетки в интиме аорты и легочной артерии определяются постоянно как в области липоидоза, так и в без липидных (неизмененных) участках интимы. В участках липоидоза в интиме аорты количество мононуклеарных клеток достигало 60 - 80 в одном поле зрения микроскопа при 200 - кратном увеличении, а в отдельных случаях они занимали всё поле зрения микроскопа [81]. При иммунологическом исследовании клеточного состава в плёночных препаратах интимы аорты были выявлены различные популяции: Т-лимфоциты, макрофаги / моноциты и эндотели-

оциты, содержащие фактор фон Вилленбранда в тельцах Вейбела - Паладе. Среди Т - лимфоцитов преобладали Т - лимфоциты - хелперы (CD4). Наряду с лимфоцитами и макрофагами в интиме аорты молодых и старшего возраста определялись тканевые базофилы [81, 226].

В свою очередь тканевые базофилы, являясь источником целого ряда медиаторов воспаления - гистамина, нейтральных протеаз, простагландинов и хемокинов, способны инициировать и поддерживать воспалительную реакцию в сосудистой стенке [29, 81, 141]. Именно поэтому, разрыв атеросклеротических бляшек венечных артерий связывают с присутствием в них активированных макрофагов, Т - лимфоцитов и тканевых базофилов. Участие тканевых базофилов и их медиаторов рассматривается как необходимый патогенетический фактор в механизме развития острого коронарного синдрома [126, 129, 177, 220].

Многочисленные исследования показали, что морфологической основой острого инфаркта миокарда являются нестабильные атеросклеротические бляшки, склонные к разрыву и изъязвлению с последующим тромбозом [63, 214, 246, 248]. Было выделено два типа нестабильных атеросклеротических бляшек - липидный и дистрофически - некротический [214]. При оценке взаимосвязи нестабильных бляшек с уровнем холестерина и триглицеридов в плазме крови погибших людей, автором [30], путём расчёта коэффициента ранговой корреляции Спирмена была выявлена положительная корреляционная связь. У лиц с липидным типом бляшек средний уровень холестерина составлял $6,84 \pm 1,56$ ммоль/л, при дистрофически-некротическом типе - $3,9 \pm 1,09$ ммоль/л, уровень триглицеридов - $1,74 \pm 0,79$ и $1,02 \pm 0,22$ ммоль/л соответственно. При атеросклерозе в крупных артериях человека выявляется значительная гетерогенность ядер эндотелиоцитов. Н.А.Соловьёвой с соавт. [31] выделено пять гетерогенных типов эндотелиоцитов: гигантские одноядерные, двоядерные, трёхядерные, многоядерные и эндотелиоциты с ядром подковообразной формы. Первым и наиболее часто встречающимся типом клеток, расположенным над жировыми полосками и фиброзно-жировыми бляшками, являются гигантские одноядерные эндотелиоциты. Эти эндотелиоциты могут выдерживать давление в 10.000 дин/см², т.е. давление в 25 раз превышающее нормальное давление. Можно считать, что укрупнение и гигантизм эндотелия является адаптивной реакцией для артерий, функционирующих в изменившихся условиях [31].

Двоядерные эндотелиоциты артерий распределены в интиме в виде отдельных участков, причём их количество значительно возрастает над жировыми полосками и фиброзно-жировыми

бляшками [13]. Эндотелий с подковообразным ядром редко выявляется в неповреждённых участках артерий и появляется, как правило, над жировыми полосками и бляшками в виде обособленных фокусов. Некоторые авторы [32, 33], высказывают предположение, что гигантские многоядерные эндотелиоциты - это стареющий клон эндотелиального пласта. И так как подобные эндотелиоциты не определяются в интимах аорты новорождённых детей и в пупочной вене, то возникает вопрос о их происхождении. По данным литературы [13, 31, 33], многоядерный эндотелий является продуктом нарушений процессов его дифференцировки и созревания. Наряду с изменением размеров, ориентации и формы эндотелиоцитов происходит повышение потребления ими тимидина, указывающее на усиление обновления эндотелия и увеличение его проницаемости для белков плазмы, включая фибриноген и альбумин, а также и липидов [7, 16]. Таким образом, в зоне атеросклеротических поражений статистически достоверно уменьшается общее число эндотелиоцитов с обычным типом ядер. Вытеснение популяции клеток с обычным типом ядер по мере повышения тяжести атеросклеротических поражений сопровождается увеличением доли гетерогенного эндотелия - до 68,2% [31]. Считается, что не изменённый эндотелий обладает антиатерогенными свойствами [237], а нарушение его функции является одним из наиболее ранних этапов развития атеросклероза [288]. Циркулирующая адгезивная молекула сосудистой стенки (УСАМ) рассматривается в настоящее время как эндотелиальный маркер, сочетанный с клиническими проявлениями атеросклероза [34]. Диагностическая и прогностическая роль эндотелиальной дисфункции при атеросклерозе венечных артерий является предметом многих исследований [33, 35, 36]. Так у пациентов с ишемической болезнью сердца выявлены нарушения вазорегулирующей функции эндотелия, снижение сократительной функции сердца, повышение уровня С - реактивного белка, иммуноглобулинов, цитокинов, sJL - 2R, эндотелина, метаболитов оксида [37]. Известно, что С - реактивный белок - один из маркеров воспаления. Его патогенетическую связь с дисфункцией эндотелия подтверждена в целом ряде работ [37 - 39].

Понятие «дисфункция эндотелия» всегда ассоциируется со снижением биодоступности NO, поскольку его продукция достоверно отражает состояние эндотелийзависимой вазомоторной функций. Негативное влияние на эту функцию оказывает гиперхолестеринемия, ингибирующая посттрансляционное взаимодействие кавеолина - 1 с iNO - синтазой [40]. В связи с тем, что воспалительная реакция при атеросклерозе очевидна, а пусковой механизм её неизвестен и «вряд ли

имеет смысл его поиска» [41, с. 22], внимание исследователей сосредоточено на инфекционных источниках как потенциальных инициаторах атеросклероза и эндотоксинемии и маркерах хронического воспаления сосудистой стенки. Таковыми считаются повышенные уровни Р - селектина, интерлейкина 6 и С - реактивный белок [42]. Таким образом, располагаясь между кровью и тканями, эндотелий является плацдармом, на котором разворачиваются все процессы, характеризующие эндотоксиновую агрессию.

1.2. Роль морфофункциональных нарушений микрососудистого русла в атерогенезе.

В настоящее время в теории атеросклероза является общепризнанным и считается естественным, т.е. предусмотренным эволюционным развитием, постоянное присутствие в крови человека β - про - β - липопротеидов, их инфильтрация интимы артерий из кровотока и очаговое депонирование в ней холестерина [1, 6, 18, 43, 44]. Механизм транспорта холестерина в клетку в составе ЛПНП посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза известен благодаря работам М.С. Brown, J. L. Goldstein [45]. Доказано, что культивируемые фибробласты кожи, гладкие миоциты артерий и лимфоциты человека имеют на своей поверхности специфические рецепторы белковой природы, способные связывать ЛППП [45, 46]. Процесс взаимодействия ЛП - частицы с рецептором характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью. Один рецептор связывает одну частицу ЛППП, а общее число рецепторов на одной клетке при $t = 37^\circ\text{C}$ колеблется от 15000 до 70000. Захват ЛПНП при участии ЛППП - рецептора типичен для клеток паренхиматозного и соединительно-тканного типа. Роль ЛПНП в организме, прежде всего, определяется их участием в гомеостазе холестерина плазмы крови и тканей. Это происходит благодаря вовлечению ЛПНП в т.н. обратный транспорт холестерина [47].

Авторы [45, 46] показали *in vitro* конкуренцию за рецепторы между ЛПВП и ЛПНП. Имеет ли место такая конкуренция в живом организме? Ведь только эндотелий артерий связывает своими рецепторами и транспортирует в интиму β - про - β - липопротеидов, оставляя без внимания α - липопротеиды. Поступают ли α - липопротеиды в эндотелий и, если поступают, то каким способом? В работах [45, 46], где показана конкуренция между ЛПВП и ЛПНП *in vitro* победителями за рецепторы оказались ЛПВП. Авторы даже сочли возможным говорить о блокировании ЛПВП рецепторов для ЛПНП. Почему же тогда в экспериментах *in vitro* транспорт ЛПНП и ЛОНП в эндотелий артерий происходит из кровотока, а не

из микроциркуляторного русла? Хорошо известно, что стенка артерий имеет своё микрососудистое русло, а доставка крови в него осуществляет по системе *vasa vasorum* [48]. Стенка артерий интенсивно кровоснабжается, поэтому говорить о брадитрофности её тканей вряд ли обоснованно. Даже при выраженном атеросклеротическом процессе в бляшках происходит неоангиогенез, своеобразная реканализация бляшек и участие вновь образованных сосудов в коллатеральном кровотоке [49]. Таким образом, несмотря на кажущую брадитрофность тканей стенки артерий, существует сформированный в процессе филогенеза микрососудистый путь доставки всех необходимых веществ к этим тканям в норме и в условиях посттравматической регенерации. В работе специально посвящённой изучению адвентиции и залегающих в ней *vasa vasorum* для жизнедеятельности стенки артерии, автору [50] удалось доказать, что: 1) фрагмент аорты, лишённый на длительное время адвентиции погибает; 2) при формировании новой «адвентиции» жизнеспособность сосудистой стенки сохраняется, но ценой утолщения интимы, атрофических, дистрофических и склеротических процессов в её стенке; 3) нарушение жизненных процессов в стенке аорты сопровождается её тромбозом; 4) в патогенезе атеросклероза у человека определённое значение имеет нарушение питания стенки артерий из *vasa vasorum* [21, 51].

Поскольку реакция микрососудистого русла на действие патогенного фактора реализуется чрезвычайно быстро [51, 52, 53], то для решения вопроса о роли его повреждения в атерогенезе необходимо изучение самых ранних стадий возникновения и развития патологических процессов. В настоящее время не возникает сомнений по поводу того, что холестерин, поступая в кишечник, трансформируется в различные классы липопротеидов и в их составе транспортируется в кровь и лимфу [54]. Поскольку установлено, что ЛПНП обладают способностью повреждать эндотелий, можно *a priori* полагать [53], что под действием этого фактора структура и функция эндотелия микрососудов будет нарушаться в значительно большей степени, чем эндотелий артерий. Действительно, электронномикроскопические изменения эндотелия микрососудов миокарда и тонкой кишки наблюдались уже в первые часы после однократной нагрузки животных холестерином и прогрессировали в течение всего эксперимента [21]. Атеросклеротические изменения в интрамуральных артериях различных органов возникали значительно раньше, чем в артериях магистральных. К концу 21-х суток эксперимента в интрамуральных артериях миокарда формировались подушечки Конти и в них происходило

отложение липидов. Универсальный характер первичной реакции на гиперлиппротеинемию позволяет оценить её как гиперлиппротеиногенную микроангиопатию и рассматривать как облигатный фактор в генезе органной патологии, в том числе и в прогрессировании атеросклеротических изменений в органах и магистральных артериях [21]. Почему же так легко развивается экспериментальный атеросклероз у кроликов, а попытки воспроизвести его у плотоядных (собак) и у всеядных (крыс) требуют особых приёмов и ухищрений. Травоядные животные имеют чрезвычайно неустойчивое соотношение-транспортные белки /триглицериды артериальной крови, основанное на малом количестве белков в пище. Даже незначительные «погрешности» в кормлении, искусственные отклонения от эволюционно сложившейся нормы питания, приводят к развитию атеросклероза. У кроликов в эксперименте количество ЛПВП в артериальной крови составляет 35%, а количество ЛПНП – 65% [54].

1.3. Герпетическая инфекция и дисфункция эндотелия.

Эндотелий макро- и микрососудов регулируют местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и сосудистый тонус [13, 14, 23, 28, 55].

Дисфункцией эндотелия принято считать дисбаланс между факторами, обеспечивающими эти процессы [56], или его патологическое состояние, возникающее при нарушении продукции оксида азота [41, 57]. Дисфункция обнаруживается практически при всех сердечно-сосудистых заболеваниях [36, 58, 59]. Это связано с тем, что эндотелиоциты оказались чувствительными к различным повреждающим факторам, таким как деформация сдвига, свободные радикалы, воспалительные цитокины или холестерин [56, 60, 61]. Многочисленные публикации свидетельствуют о вовлечении эндотелиоцитов в инфекционные и вакцинальные процессы: при общем миалярном туберкулёзе [62, 63], при ревматизме [64, 65], при однократной вакцинации различными антигенами, в том числе, и вакциной БЦЖ [66]. Атеросклероз и, в частности, ишемическая болезнь сердца, как правило сопровождаются признаками хронической воспалительной реакции: повышением в сыворотке крови больных уровня С-реактивного белка, сиаловых кислот, фибриногена, плазминогена, общего количества лейкоцитов [67 - 69]. Причиной такого воспаления служит хроническая инфекция: хламидийная [10, 70-72], микоплазменная [73], цитомегаловирусная [74], герпетическая [75 - 79]. Инфекционная гипотеза развития атеросклероза послужила основанием для использования антибиотиков в профилактике

и лечении ишемической болезни сердца [80]. Однако опубликованные данные противоречивы и не дают определённого ответа на вопрос об эффективности антибактериальной терапии у больных ишемической болезнью сердца [81].

Возбудитель рецидивирующей герпетической инфекции, вирус простого герпеса, характеризуется антигенным разнообразием патогенностью, способностью к пожизненной персистенции в хозяине [82 - 85].

Следует иметь в виду, что к 15-му году жизни от 70 до 90% людей уже инфицированы по меньшей мере восемью клинически значимыми герпесвирусами [86 - 88]. Вполне возможно, что герпетическая инфекция является самым частым инфекционным заболеванием человека [85, 89]. Термин «герпес» (от греч. «herpo» - ползти) известен в медицине почти 25 веков. Лихорадочный герпес («простуда») был описан римским врачом Геродотом ещё в 100 году до нашей эры [90]. Первичное инфицирование вирусом простого герпеса обычно наблюдается у детей в возрасте 2-5 лет. Это связано с исчезновением или резким уменьшением в этом возрасте пассивно переданных матерью к возбудителю, что и делает организм ребёнка восприимчивым к заражению вирусом. В настоящее время герпетическая инфекция всё более настойчиво ассоциируется с атеросклерозом [11, 75, 91, 92]. Вирусные агенты являются убиквитарными элементами всего живого, поэтому сегодня ни у кого не вызывает тот факт, что абсолютно «чистых», т.е. свободных от вирусного присутствия организмов не существует [74, 93].

Рассматривая атеросклероз как патологию, связанную со специфическим действием вирусов, необходимо указать на возможные пути реализации этого действия [91]. История вирусологического изучения атеросклероза началась в 1950 году, когда впервые было высказано предположение об ассоциации коронарного склероза с цитомегаловирусом, который был идентифицирован как лимфоматоза, который был идентифицирован как цитомегаловирус. И только спустя 30 лет работы по инфекционному моделированию атеросклероза воспроизвели C.G.Fabricant et al [94]. Сегодня было бы наивным предполагать, что обнаружив или выделив вирус от больных, можно думать о его этиологической роли. С другой стороны, ассоциация заболевания с определёнными вирусами не позволяет игнорировать возможность оказания ими специфического болезнетворного действия на клетки и организм в целом [75, 92, 95]. Впервые герпесвирусные частицы были обнаружены при электронномикроскопическом исследовании в препаратах синусного узла сердца человека, умершего внезапно [96]. К настоящему времени опубликованы данные о постоянном нахождении в атеросклеро-

тических бляшках облигатных паразитов [82, 85, 97]. Подробный анализ всех 246 факторов риска атеросклероза [98] показал, что все они так или иначе связаны с хронической герпетической инфекцией или через неё с атеросклерозом. Можно сделать вывод, что существующая связь факторов риска атеросклероза и специфическим клинико-гематологическим синдромом, характерным для острого инфекционного мононуклеоза, не случайна, а закономерна [99]. А поскольку между атеросклерозом и инфекционным мононуклеозом единственным общим звеном является хроническая герпетическая инфекция, то последняя и является причиной атеросклероза (по правилу единственного сходства Бэкон – Милля) [99, 100]. Критический анализ современных теорий и подтверждённых фактами концепций атеросклероза показывает, что все они укладываются в рамки более общей герпетически-вирусной концепции атеросклероза и могут рассматриваться как её разделы [6, 77, 101, 102].

С учётом широкой контаминации человеческой популяции герпетическими вирусами, принципиальным является вопрос об их способности влиять на липидный метаболизм и аккумуляцию липидов эндотелиоцитами. При экспериментальном моделировании герпетической инфекции (штамм Коптев) в сыворотке крови у экспериментальных животных на 4-е сутки после заражения было выявлено чёткое увеличение (по сравнению с контролем) содержание холестерина, ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов [17]. Содержание липидов в инфицированных клетках было ~ в 6 раз выше, чем в интактных. Можно полагать, что в условиях гиперлипидемии и альтернации клеток интимы артерий, имеющих места при герпетической инфекции, создаются благоприятные предпосылки для усиленной аккумуляции липидов в стенке артерий [103]. Таким образом, представляется возможным участие вируса герпеса по крайней мере в двух процессах, лежащих в основе атерогенеза. Один из них связан с развитием липидемических нарушений, другой – с возникновением патологического жирового тела в стенке сосуда. По мнению [17], во-первых представляется логичным проведение экспериментов на модели хронической герпетической вирусемии. Зная о возможности вируса простого герпеса пожизненно персистировать в организме, можно полагать, что в этом случае липидемические нарушения могут стать некомпенсируемыми. В такой ситуации патогенетическая роль вируса представляется качественно другой (более значимой), нежели при острой инфекции.

Во-вторых, обнаруженный факт корреляции между вызываемой вирусом простого герпеса дислипидемией и усилением накоплением вну-

триклеточных липидов, требует глубокого и всестороннего изучения этого явления в эксперименте и в клинике. Результаты этих исследований смогут открыть новые перспективы использования при вирусиндуцированных нарушениях обмена липидов антивирусной химиотерапии. Так, при изучении альтернирующих свойств вируса простого герпеса – 1 в системе *in vitro* было установлено, что гладкие миоциты аорты человека являются необходимой системой для его репродукции, сопровождающейся в той или иной степени (в зависимости от дозы заражения) цитопатогенным действием [103]. В эксперименте на животных были обнаружены значительные морфологические изменения в стенке аорты: пролиферация и десквамация эндотелия, нарушения структуры внутренней эластической мембраны, трансформация ядер эндотелиоцитов и гладких миоцитов за счёт вирусных включений [104]. Патологическое исследование макро- и микрососудов на аутопсийном материале показало, что эндотелиоциты и гладкие миоциты сосудистой стенки весьма подвержены вирусному воздействию. Следует подчеркнуть, что все анализируемые случаи [104] были вирусологически верифицированы на предмет присутствия в стенке сосудов и окружающих их тканях специфических антигенов вируса простого герпеса. Наблюдаемые морфологические изменения характеризовались наличием в эндотелиоцитах внутриядерных включений I и II типов. Пролиферация эндотелиоцитов и трансформация их ядер приводила к заметному сужению, а в ряде случаев и к полной облитерации просвета сосудов. Вокруг сосудов определялась незначительная лимфо- и плазмоцитарная инфильтрация и гиперплазия соединительной ткани. Достаточно часто в стенке артериальных микрососудов наблюдалась пролиферация ядер гладких миоцитов: они были увеличены, имели неправильную форму и гиперхромную окраску. В микрососудистом русле имели место выраженные сосудистые, внутри- и внесосудистые изменения: констрикция артериол, дилатация венул, обширные внутрисосудистые агрегаты. Нарушения в микрососудистом русле сопровождались развитием дистрофических и деструктивных изменений в печени и миокарде [21].

Переосмысливание роли эндотелия в гемостазе началось после открытия простаглицлина – мощного сосудорасширяющего и антиагрегационного агента и фактора релаксации эндотелия (NO) [26]. Оказалось, что большинство веществ, влияющих на тонус сосудов, вызывают выделение из эндотелиоцитов оксида азота, который в свою очередь и расслабляет гладкие миоциты. Снижение синтеза фактора релаксации эндотелия может быть связано с гиперхолестеринемией, однако каким образом это происходит не ясно. И

тем не менее, поскольку дисфункция эндотелия, по-видимому, играет ведущую роль в патогенезе и в клинической манифестации атеросклероза, её выявление весьма важно [41, 56, 105]. P.L.Ludmer [106] один из первых обнаружил у человека при проведении коронарной ангиографии констрикцию венечных артерий на ацетилхолин на участках, поражённых атеросклерозом. При увеличении кровотока в поражённых атеросклерозом венечных артериях дилататорная реакция была резко снижена или вовсе не отмечалась. Как правило, причиной такой парадоксальной реакции является локальное повреждение эндотелия в зоне атеросклеротической бляшки. Другой принципиальный признак эндотелиальной дисфункции – смена фенотипической активности эндотелиоцитов: утрата ими антикоагулянтных свойств и усиление продукции факторов коагуляции [107]. Под воздействием повреждающего фактора (гипоксия, эндотоксины, иммунные нарушения, инфекция) происходит активация лейкоцитов, моноцитов, выработка факторов повреждения и пролиферации. Эндотелиоциты, в свою очередь, начинают интенсивно выделять медиаторы, регулирующие коагуляцию, ангиогенез и уровень противовоспалительных цитокинов [81, 108]. Гиперкоагуляционный синдром сопровождается трансформацией кровотока из ламинарного в турбулентный, как это и происходит при стенозировании внутренних сонных и венечных артерий [109]. Реакция тромбоцитов на контакт с морфологически изменённым эндотелием чрезвычайно выражена. В них происходит снижение электронной плотности α – гранул, деформация плазматической мембраны, что свидетельствует о выбросе серотонина [110]. Между эндотелием и тромбоцитами в норме существуют неразрывные функциональные связи. Люминальная поверхность эндотелиоцитов, как и тромбоциты, заряжена отрицательно и это препятствует адгезии тромбоцитов. Тем не менее, именно тромбоцитам отводится важная роль в поддержании резистентности сосудистой стенки за счёт поступления в цитоплазму эндотелиоцитов фактора 3 тромбоцитов. Эту функцию тромбоцитов З.С.Баркаган [111] назвал «ангиотрофической», а сами тромбоциты – «кормилицами» эндотелия.

При герпетической рецидивирующей инфекции определение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов позволило выявить ряд закономерностей [112].

Прежде всего, оказалось, что в них снижается содержание лактоферрина, который играет важную роль в межклеточной кооперации иммунных клеток. Рецепторы к лактоферрину обнаружены не только на нейтрофильных гранулоцитах, но и на макрофагах, моноцитах и активированных

Т-лимфоцитах. Повышение же лактоферрина в сыворотке крови больных герпетической вирусемией рассматривается как благоприятный прогностический признак наступления ремиссии [112].

Кроме «скевенджер» - макрофагов фагоцитарного фенотипа в зоне атеросклеротических бляшек выявлены и макрофаги секреторного фенотипа [8]. Роль последних – определять гемостаз сосудистой стенки обеспечивать включение Т-лимфоцитов в иммунные реакции и вступать в реакции с клетками мишенями [7, 16, 65].

Резюме. Данные литературы свидетельствуют о том, что патогенез атеросклероза в равной степени связан как мЛПНП, так и с реакциями, развивающимися в сосудистой стенке. Элементы сосудистого иммунного ответа могут запускать, модулировать и контролировать его. Считается, что атерогенез является хронической воспалительной реакцией, подобной реакции гиперчувствительности замедленного типа с саморегуляцией. В связи с этим защитно-приспособительная реакция, связанная с адгезией и миграцией в сосудистую стенку моноцитов / макрофагов, принимает патологическое значение и в конечном счёте приводит в образовании в стенке артерий атеросклеротических бляшек.

К сожалению, в нашей стране до сих пор не придаётся значение медленным инфекциям, как важному этиологическому фактору атеросклероза и ишемической болезни сердца. Резюмируя накопленные на сегодняшний день данные о связи вирусных агентов с атеросклерозом, можно отметить, что большинство из них касается представителей семейства герпесвирусов. Среди них выделяются вирусы простого герпеса I и II типов, цитомегаловирусы, вирус ветряной оспы и вирус Эпштейна-Барр. Серопозитивность к ним достигает в мире 100% в нормальной человеческой популяции, независимо от пола, профессии и места жительства. Большинство исследований, посвящённых доказательствам причинно-следственных отношений между вирусами и атеросклерозом, проводились и проводятся с использованием клинко-эпидемиологических методов. Однако экспериментально-морфологические исследования, в которых бы ставилась цель – выявить роль вирусов простого герпеса в развитии дисфункции эндотелия макро- и микрососудов и нарушений гемолимфоциркуляции практически отсутствуют. В литературе нет ответа даже на такой принципиальный вопрос: почему атеросклерозом поражаются только артерии, но не вены?

ЛИТЕРАТУРА:

1. Аничков Н.А. Общие основы учения об атеросклерозе артерий / Н.А. Аничков // Центр. мед. журн., 1928, № 1, с. 10-29.

2. Абакумова Ю.В. Настоящее и будущее профилактики атеросклероза / Ю.В. Абакумова, Н.А. Арда-матский // Межд. мед. журн., 1999, № 3-4, с. 149-153.

3. Kley L.M. Cholesterol reduction: safety, other concerns / L.M. Kley. Med., 1987, v. 107, p. 421-429.

4. Малая Л.Т. Инфаркт миокарда / Л.Т. Малая, М.А. Власенко // М. Медицина, 1981, 290с.

5. Dzan V. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic end point data / V. Dzan // Amer. J. Cardiol., v. 88, p. 1-20.

6. Беккер К.Г. Роль иммунологических нарушений в патогенезе атеросклероза / К.Г. Беккер, С.Р. Майник // В кн: Клиническая иммунология сердца. М. Медицина, 1984, с. 228-249.

7. Нагорнев В.А. Кинетика клеток сосудистой стенки и атерогенез / В.А. Нагорнев // Арх. патол., 1998, № 1, с. 39-43.

8. Нагорнев В.А. Современные аспекты патогенеза атеросклероза / В.А. Нагорнев // Арх. патол., 1991, № 9, с. 13-17.

9. Титов В.Н. Патогенез атеросклероза для XXI века / В.Н. Титов // Клин. лаб. диагн., 1998, № 1, с. 3-7.

10. Нагорнев В.А. Chlamydia pneumoniae как патогенетический фактор риска в развитии атеросклероза и его осложнений / В.А. Нагорнев, С.В. Мальцева // Арх. патол., 2004, № 2, с. 52-60.

11. Абакумова Ю.В. Морфологические, функциональные, инфекционные и клинические аспекты атеросклероза / Ю.В. Абакумова, Н.А. Ардаматский // Межд. мед. журн., 2000, № 6, с. 56-63.

12. Севергина Л.О. Морфогенез нестабильной атеросклеротической бляшки и её роль в развитии острого коронарного синдрома / Л.Л. Севергина // Арх. патол., 2005, № 3, с. 51-54.

13. Meidell R.S. Endothelial dysfunction and vascular disease / R.S. Meidell // Amer. J. Med. Sci., 1994, v. 307, p. 378-389.

14. Романов Ю.А. Структурно-функциональные особенности эндотелия человека в норме и при атеросклерозе / Ю.А. Романов // Автореф. дисс... докт. мед. наук, М. 2003, 35с.

15. Шебеко В.И. Дисфункция эндотелия при гиперхолестеринемии и атеросклерозе / В.И. Шебеко, Ю.Я. Родионов // Мед. новости, 1997, « 11 с. 12-17.

16. Нагорнев В.А. Транспорт В – липопротеидов через эндотелий при экспериментальной гиперхолестеринемии / В.А. Нагорнев, Ю.В. Бобрышев // Арх. патол. 1981, № 3, с. 10-17.

17. Амвросьева Т.В. Дислипидемия при герпетической инфекции как патогенетическая проблема / Т.В. Амвросьева, В.И. Вотяков // Тер. арх., 1992, № 12, с. 30-39.

18. Schlaich M.P. Does Lipoprotein impair endothelial

- function? / M.P. Schlaich, S.John // J.Amer. Coll. Cardiol., 1998, v.31, p.359-365.
- 19.Chan L. Genetic factors influencing Lipoprotein structure – implications for atherosclerosis / L.Chan, H.Dresel // Lab.Invest., 1990, v.62, p.522-536/
- 20.Бобрышев Ю.В. Повреждение и регенерация эндотелия аорты при экспериментальной гиперхолестеринемии / Ю.В.Бобрышев, Т.Г.Бабушкина // Арх. анат., 1988, № 7, с.32-38.
- 21.Edwards R.L. Mononuclear cell tissue factor: cell origin and requirements for activation / R.L. Edwards, F.R.Rickles, A.M.Bodrove // Blood, 1979, v.54, p.359-370.
- 22.Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease / R.Ross // N.Engl. J.Med., 1999, N 340, N 2, p/115-126/
- 23.Azima H. Endothelium – dependent inhibition of platelet aggregation / H.Azima, K.S.Sekiza // Brit. J.Pharmacol., 1986, v.88, p.411-415.
- 24.Polverini P.J. Activated macrophages induce vascular proliferation / P.J. Polverini, R.S.Cotran // Nature, 1977, v.269, p.804-829.
- 25.Долгов В.В. Гетерогенность эндотелия аорты и артерий человека: количественное изучение с помощью растровой электронной микроскопии / В.В.Долгов, В.С.Репин // Кардиология, 1983, № 8, с. 15-19.
- 26.Prior J. The Hypercholesteremic Rabbit. An Aid Understanding Atherosclerosis in Man / J. Prior, D/M/ Kurtz // A.M.N. Archives of Pathology, 1961, v.71, N 6, p. 672-684.
- 27.Sobey C.G. Myocardial ischemia: What happens to coronary arteries? / C.G. Sobey // TIPS, 1993, v. 14, p. 448-453.
- 28.Dorenport A.P. Endothelin – converting enzyme in human tissues / A.P. Dorenport, R.E.Kuc // Histochem. J., 1998, v.30, p.359-374.
- 29.Жданов В.С. Воспалительная клеточная реакция и тучные клетки в интиме аорты и лёгочной артерии человека на ранних стадиях атеросклероза / В.С.Жданов, И.П.Дробкова // Арх. патол., 2006, № 2, с. 19-23.
- 30.Шлычкова Т.П. Основные типы нестабильных атеросклеротических бляшек и их распространение в коронарных артериях при остром инфаркте миокарда / Т.П.Шлычкова, В.С.Жданов // Арх. патол., 2005, № 3, с.24-28.
- 31.Соловьёва Н.А. Анализ гетерогенности цитологических и морфологических показателей ядер эндотелия аорты и лёгочной артерии при атеросклерозе / Н.А.Соловьёва, Л.В.Лысенко // Арх. патол., 2008, № 3, с.37-41.
- 32.Barnes K. Endothelin – converting enzyme: ultrastructural localization and recycling from the cell surface / K. Barnes, A.J.Turner // Hypertension, 1998,
- 33.Davies M.G. The vascular endothelium. A new horizon / M.G. Davies, P/O/Hagen // Ann. Surg. 1993, v. 218, p. 593-609.
- 34.Coronaries and Cholesterol / Ed. Cliff W.E., Schoefft G.J. // London, 1989, 230p.
- 35.Anderson T.J. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in human / T.J. Anderson // J.Amer. Coll. Card., 1999, v.34, N 3, p. 631-638/
- 36.Ouyyumi A.A. Prognostic value of endothelial function / A.A. Ouyyumi // Amer. J. Cardiol., 2003, v. 91, N 12a, p. 19H-24H.
- 37.Татенкулова С.Н. Роль гуморальных воспалительных факторов в патогенезе ишемической болезни сердца / С.Н.Татенкулова, В.Ю.Мареев // Кардиология, 2009, № 1, с.4-8.
- 38.Swedler S.B. Native C – reactive protein induces endothelial dysfunction in Apo E – / – mice: implication for I NOS and reactive oxygen species / S.B.Swedler // Atherosclerosis, 2007, v. 195, p. 76-84.
- 39.Schwaets R. C – reactive protein downregulates endothelial NO – synthase and attenuated reendothelialization in vivo in mice / R. Schwaets // Circ. Res., 2007, v. 100, p. 1452-1459/
- 40.Bell D. M. Markers for progression of coronary disease / D. M. Bell // Pharmacotherapy, 2001, v.21, p. 190-194.
- 41.Петухов В.А. Современный взгляд на проблему эндотоксиновой агрессии и дисфункции эндотелия в хирургии / В.А.Петухов, М.С.Магомедов // Хирургия 2008, № 2, с. 18-26.
- 42.Diet F. Increased accumulation in tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease / F. Diet, G.J.Berry // Circulation, 1996, v.94, p.2756-2767.
- 43.Давыдовский И.В. Проблема атеросклероза / И.В.Давыдовский, Л.А.Гулина // Арх. патол., 1960, № 11, с.3-22.
- 44.Raitakari O.T. Testing for endothelial dysfunction / O.T. Raitakari, D.S.Celermajer // Ann. Med. 2000, v. 32, N 5, p/ 115-126/
- 45.Brown M.S. Receptor-mediated control of cholesterol metabolism / M.S. Brown, J.L.Goldstein // Science, 1976, v. 191, p. 150-154.
- 46.Brown M.S. Scavenging for receptor / M.S. Brown, J.L. Goldstein // Nature, 1990, v. 343, p. 508-509.
- 47.Glomset J. The plasma lecithin: cholesterol acyltransferase / J. Glomset // J.Lipid. Res. 1968, v.9, p. 155-167.
- 48.Бисярина В.П. Артериальные сосуды и возраст / В.П.Бисярина, В.М.Яковлев // М.Медицина, 1986, 222 с.
- 49.Гулевская Т.С. Морфологические особенности сосудов атеросклеротических бляшек синуса внутренней сонной артерии / Т.С.Гулевская // Арх. патол. 2002, № 6, с.47-50.
- 50.Чумакова А.А. Репаративные процессы в аорте

- после удаления её адвентиции / А.А.Чумакова // Арх. патол., 1964, № 5, с. 19-25.
- 51.Клименко Е.Д. Роль повреждения микроциркулярного русла в атерогенезе / Е.Д.Клименко, О.М.Поздняков // Вестн. АМН СССР, 1985, № 8, с. 12-17.
- 52.Кактурский Л.В. Сосуды микроциркуляторного русла сердца при инфаркте миокарда / Л.В.Кактурский // Арх. патол., 1975, № 7, с.23-32.
- 53.Чернух А.М. Микроциркуляция / А.М.Чернух, П.Н.Александров, О.В.Алексеев // М.Медицина, 1975, 456с.
- 54.Климов А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения/ А.Н.Климов, Н.Г.Никулочева // СПб, 1999, 505с.
- 55.Куприянов В.В. Организация и транспортные свойства эндотелия микрососудов / В.В.Куприянов, В.В.Банин// Вестн. АМН СССР, 1989, № 2, с.4-9.
- 56.Зотова И.В. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза / И.В.Зотова, Б.А.Сидоренко// Кардиология, 2002, № 4, с.58-67.
- 57.Bank N. Mechanism of vasoconstriction induced by chronic inhibition of nitric oxide in rats / N. Bank, G.Khan // Hypertension, 1994, v.24, N3, p. 322-328.
- 58.Block K.D. The vascular biology of nitric oxide and its role atherogenesis / K.D. Block// Ann. Rev. Med., 1996, v.47, p. 365-374.
- 59.Fleming J. Signal transduction of e NOS activation / J. Fleming, R.Busse// Cardiovasc. Res., 1999, v.43, p.532-541.
- 60.Драпкина О.М. Особенности синтеза оксида азота у больных инфарктом миокарда / О.М.Драпкина, О.О.Задорожная // Клини. мед., 2000, № 3, с. 19-23.
- 61.Кошев В.И. Модульная и локальная осморегуляция капиллярного кровотока специализированными эндотелиальными клетками, В.И.Кошев с соавт.// Самара, 2004, 185с.
- 62.Златева М. Поражение артерий сердца при общем миалярном туберкулезе/ М.Златева, Л.Белчева // Арх. патол., 1981, № 3, с.63-67.
- 63.Иванов К.П. Изменение микроциркуляции при лейкоцитозе / К.П.Иванов, Ю.И.Левкович // Физиол. журн. им.И.М.Сеченова, 1992, № 6, с.86-90.
- 64.Klinge F. Der Rheumatismus: pathologisch anatomische und experimentelle pathologische Tatsache und ihre Auswertung fur das arztliche Rheumaproblem / F. Klinge // Ergeb. Allg. Pathol. Anat., 1933, Bd 27? S. 1-31.
- 65.Никитенко В.И. Роль транслокации бактерий в патогенезе хирургической инфекции / В.И.Никитенко, В.В.Захаров // Хирургия, 1999, № 4, с.21-28.
- 66.Гусман Б.С. Морфологические изменения в сердце экспериментальных животных при однократной вакцинации различными антигенами / Б.С.Гусман // Арх.патол., 1963, № 7, с.22-25.
- 67.Ватутин Н.Т. Инфекция как фактор развития атеросклероза и его осложнений / Н.Т.Ватутин, В.А.Чупина // Кардиология, 2009, № 2, с. 67-71.
- 68.Гончаренко А.И. Компьютерное исследование минисердца / А.И.Гончаренко, Е.Е.Пахомова// Лес.вестн., 2004, № 3, с. 159-186.
- 69.Рябов В.В. Приобретённый дефицит в системе белков С и S и острый инфаркт миокарда / В.В.Рябов, В.А.Столяров // Тер. арх., 2004, № 6, с. 93-94.
- 70.Самсыгина Г.А. Инфекция Chlamidia pneumoniae как вероятный фактор риска развития атеросклероза / Г.А.Самсыгина, Е.В.Мурашко // Межд.мед. журн., 1998, № 2, с. 133-140.
- 71.Cook P.J. Chlamydia pneumoniae and atherosclerotic vascular disease / P.J. Cook, G.Y.Lip // Q.J.Med., 1996, v.89, p/727-735.
- 72.Oupla S. Chlamydia pneumoniae and coronary heart disease / S. Oupla, A/J/Camm // S.M.J., 1997, v.514, p. 1778-1779.
- 73.Арлеевский И.П. Персистирующая микоплазменная инфекция как фактор развития острого миокарда / И.П.Арлеевский, И.Н.Сафин// Кардиология, 2001, № 3, с.45-47.
- 74.Голубев Д.Б. Размышления и споры о вирусах / Д.Б.Голубев, В.З.Солоухин // М.Молодая гвардия, 1989, 221с.
- 75.Абакумова Ю.В. Новые принципы обоснования инфекционной природы заболеваний / Ю.В.Абакумова, Н.А.Ардамацкий // Межд.мед. журн., 1999, № 11-12, с.84-91.
- 76.Ардамацкий Н.А. О стратегии и тактике лечения атеросклероза как вирусного заболевания / Н.А.Ардамацкий, Ю.В.Абакумова // Рос.кардиол. журн., 1999, № 2, с. 16-21.
- 77.Вотяков В.И. О прионовой и вирусной теории медленных инфекций / В.И.Вотяков, В.А.Зуев // Вестн. АМН СССР, 1987, № 12, с. 11-19.
- 78.Бикбилатов Р.М. Герпетическая инфекция / Р.М.Бикбулатов, И.М.Кетиладзе // М.Медицина, 1974, 215с.
- 79.Benditt T.P. Viruses in the etiology of atherosclerosis / T.P. Benditt, T.Barret// Proc.Nat. Acd. Sci USA, 1983, v.80, p.6386-6389.
- 80.Лип Г. Можно ли вылечить коронарную болезнь сердца антибиотиками?/Г.Лип, Д.Биверс// Межд. мед.журн., 2005, № 10, с. 139-140.
- 81.Гогин Е.Е. Варианты нестабильной стенокардии в свете современных представлений о механизмах повреждения эндотелия/Е.Е.Гогин, А.К.Груздев // Тер.арх., 1999, № 4, с.21-28.
- 82.Анохин В.А. Современные принципы клинико-лабораторной диагностики герпетической инфекции / В.А.Анохин // Казан.мед.журн., 1999, № 2, с. 127-130.
- 83.Баринский И.Ф. Герпес / И.Ф.Баринский, А.А.Каспаров // М.Медицина, 1986, 119 с.

84. Гаврилов В.М. Цитопролиферативная активность вирусов / В.М. Гаврилов // *Вопр. вирусол.*, 1972, № 1, с. 3-9.
85. Генерализованная герпетическая инфекция: факты и концепции / Под ред. В.И. Вотякова, А.Г. Коломийца // Минск, 1992, 351 с.
86. Гребенюк В.Н. Герпес: этиология, диагностика, лечение / В.Н. Гребенюк // *М. Медицина*, 1986, 195 с.
87. Зуев В.А. Вирусная персистенция и десять аспектов её исследования / В.А. Зуев // *Журн. микро-биол., эпидемиол.*, 1994 (прилож), с. 18-25.
88. Самгин М.А. Простой герпес (дерматологические аспекты) / М.А. Самгин, А.А. Халдин // *М. Медпресс*, 2002, 159 с.
89. Цинзерлинг А.В. Герпетическая инфекция: простой герпес / А.В. Цинзерлинг, М.Г. Индикова // *Арх. патол.*, 1988, № 12, с. 3-10.
90. Халдин А.А. Простой герпес / А.А. Халдин // *Рос. журн. кож. и венер. болезней*, 2002, № 2, с. 42-56.
91. Вотяков В.И. О роли вирусных агентов в индукции атерогенеза с позиций этиопатогенетических аспектов медленных инфекций и ассоциации атеросклероза с вирусами / В.И. Вотяков, Т.В. Амвросьева // *Вестн. АМН СССР*, 1991, № 5, с. 59-64.
92. Friendan H.M. Infection of endothelial cells by common human viruses / H.M. Friendan // *Rev. Infect. Dis.* 1989, v. 11, N 4, p. 700-704.
93. Уманский К.Г. Презумпция невинности вирусов / К.Г. Уманский // *Химия и жизнь*, 1979, № 5, с. 76-85.
94. Баринский И.Ф. Комплексный метод лечения хронической рецидивирующей герпетической инфекции / И.Ф. Баринский // *Журн. кож. и венер. Болезней*, 2006, № 1, с. 43-47.
95. Ардаматский Н.А. Показатели инфекционного процесса при атеросклерозе / Н.А. Ардаматский, Ю.В. Абакумова // *Рос. кардиол. журн.*, 1998, № 6, с. 3-10.
96. Джеймс Т.Н. Повреждения нервного аппарата сердца и внезапная смерть // Т.Н. Джеймс // *В кн: Внезапная смерть. М. Медицина*, 1982, с. 151-175.
97. Купчинский Р.А. Доказательства причинно-следственных отношений между вирусом Эпштейна-Барра и атеросклерозом / Р.А. Купчинский // *Кардиология*, 1993, № 4, с. 66-72.
98. Hopkins P.N. Atherosclerosis / P.N. Hopkins, R.R. Williams // London, 1981, 152p/
99. Крылов А.А. Атеросклероз и хроническая вирусная инфекция / А.А. Крылов, Р.А. Купчинский // *Врач. дело*, 1990, № 11, с. 43-48.
100. Купчинский Р.А. Роль персистентной инфекции вирусом Эпштейна-Барра в этиологии атеросклероза и его осложнений // Р.А. Купчинский, А.А. Крылов // *Кардиология*, 1991, № 7, с. 24-30.
101. Зуев В.А. Медленные инфекции животных и человека / В.А. Зуев // *М. Медицина*, 1988, 214 с.
102. Рейгани Ю. Латентная инфекция, вызванная герпетическим вирусом / Ю. Рейгани, Я. Сапро // *Вопр. вирусол.*, 1979, № 2, с. 99-103.
103. Амвросьева Т.В. Репликация вируса простого герпеса в культуре гладкомышечных клеток аорты человека / Т.В. Амвросьева, В.И. Вотяков // *Вопр. вирусол.*, 1988, № 12, с. 239-245.
104. Амвросьева Т.В. Индуцирование вирусом морфологических изменений в артериальных и комьюнктивных сосудах кроликов с герпетическим кератитом и у больных с генерализованной герпетической инфекцией / Т.В. Амвросьева, В.И. Вотяков // *Бюл. эксп. биол.*, 1996, № 6, с. 703-706.
105. Robert M.F. Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase / M.F. Robert, D. Pharm // *Circulation*, 1998, v. 97, p. 108-112/
106. Ludmer P.L. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerosis coronary arteries / P.L. Ludmer, T.L. Shook // *N. Engl. J. Med.*, 1986, v. 315, p. 1046-1051.
107. Мартынов А.И. Эндотелиальная дисфункция и методы её определения / А.И. Мартынов, Е.В. Акитова // *Рос. кардиол. журн.*, 2005, № 4, с. 94-98.
108. Марков Х.М. Оксидантный стресс и дисфункция эндотелия / Х.М. Марков // *Патол. физиол.*, 2005, № 4, с. 5-9.
109. Покровский А.В. Заболевания аорты и ее ветвей / А.В. Покровский // *М. Медицина*, 1979, 312 с.
110. Симоменков А.П. Является ли хроническая серотониновая недостаточность основой диабетической и возрастной ангиопатии // А.П. Симоменков, В.Д. Фёдоров // *Бюл. экспер. биол.*, 1997, № 1, с. 103-110.
111. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы / З.С. Баркаган // *М. Медицина*, 1988, 480 с.
112. Бражникова Т.С. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов у больных рецидивирующим герпесом / Т.С. Бражникова, В.А. Исаков // *Бюл. эксп. биол.*, 1995, № 9, с. 329-332.

Авторская справка:

1. Севрюгина Галина Алексеевна – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университета», 443001, Самара, ул. Чапаевская, 227, т. 8-846 -333-58-56.

2. Храмова Ирина Валерьевна – врач-стоматолог, заведующая детским отделением ГБУЗ «Са-марская городская стоматологическая поликлиника № 1».